

Anomalies cérébrovasculaires au cours du pseudoxanthome élastique : une étude rétrospective physiopathologique

Loukman Omarjee

▶ **To cite this version:**

Loukman Omarjee. Anomalies cérébrovasculaires au cours du pseudoxanthome élastique : une étude rétrospective physiopathologique. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01097307

HAL Id: dumas-01097307

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01097307

Submitted on 19 Dec 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ
BORDEAUX
SEGALEN

UFR SCIENCES MEDICALES

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

MONSIEUR LOUKMAN OMARJEE

NE LE 25 MAI 1976 A SAINT-PIERRE DE LA REUNION

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE LUNDI 06 OCTOBRE 2014

ANOMALIES CÉRÉBROVASCULAIRES AU COURS DU PSEUDOXANTHOME ÉLASTIQUE
UNE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE PHYSIOPATHOLOGIQUE

DIRECTEUR DE THESE : MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES LEFTHERIOTIS

LABORATOIRE DES EXPLORATIONS FONCTIONNELLES VASCULAIRES – CHU ANGERS

JURY

PRESIDENT : Monsieur Le Doyen et Professeur Jean-Luc PELLEGRIN, PU-PH Médecine Interne

MEMBRES : Monsieur Le Professeur Vincent DOUSSET, PU-PH Neuroradiologie

Monsieur Le Professeur Roger MARTHAN, PU-PH Physiologie

Monsieur Le Professeur Georges LEFTHERIOTIS, PU-PH Physiologie

Monsieur Le Docteur Rishad VALLY, Assistant Spécialiste Médecine d'Urgence

RAPPORTEUR : Monsieur Le Professeur Ludovic MARTIN, PU-PH Dermatologie

THESE N°100 - ANNEE 2014

A MES DEFUNTS GRANDS PARENTS BADI ET MAMAN BIBI...

A MES PARENTS ABDOUL-HAY ET ZAÏNAB…

A MES PROFESSEURS ET MES MAITRES

A MES PATIENTS....

A SHENAZE…

La vie est courte, l'art est long, l'occasion fugitive,
l'empirisme dangereux et le raisonnement difficile
(Hippocrate, 1er aphorisme)

Pour qu'un rêve devienne réalité, il faut avant tout une grande capacité à rêver; il faut ensuite
faire preuve de persévérance, une confiance dans le rêve.
(Hans Selye, MD)

Si vous ne pouvez expliquer un concept à un enfant de six ans, c'est que vous ne le
comprenez pas complètement.
Un problème sans solution est un problème mal posé
(Albert Einstein)

SOMMAIRE

1. REMERCIEMENTS 5

2. ABREVIATIONS 10

3. INTRODUCTION : GENERALITES SUR LE PSEUDOXANTHOME ELASTIQUE 11

4. PHYSIOPATHOLOGIE 13

4.1. *ABCC6* : DU GENE AU PHENOTYPE 14

4.2. HISTOLOGIE ARTERIELLE DES PATIENTS PXE 18

5. CLINIQUE 19

5.1. MANIFESTATIONS CUTANEES 21

5.2. MANIFESTATIONS OCULAIRES 22

6. LES MANIFESTATIONS VASCULAIRES DU PXE 24

6.1. MANIFESTATIONS CARDIAQUES 24

6.2. MANIFESTATIONS ARTERIELLES DES MEMBRES INFERIEURS 25

6.3. MANIFESTATIONS GASTRO-INTESTINALES ET AUTRES 26

7. MANIFESTATIONS NEUROVASCULAIRES 26

7.1. LIEN ENTRE AVC ET PXE 26

7.2. PXE, AVC HEMORRAGIQUE ET HEMORAGIE SOUS-ARACHNOÏDIENNE 26

7.3. PXE ET AVC ISCHEMIQUE 27

7.4. MANIFESTATIONS EXTRA-CRANIENNES 28

8. OBJECTIFS 29

9. MATERIELS ET METHODES 30

9.1. POPULATIONS 30

9.2. DETECTION DE L'ARTERIOPATHIE DES MEMBRES INFERIEURS 32

9.3. DETERMINATION DU SCORE CALCIQUE ARTERIEL DES MEMBRES INFERIEURS 32

9.4. MORPHOLOGIE ET HEMODYNAMIQUE DES TRONCS SUPRA-AORTIQUE 34

10. ANALYSE DES DONNEES ET STATISTIQUES 34

11. RESULTATS 35

11.1. POPULATION 35

11.2. PRESENTATION DES CAS DES PATIENTS PXE AYANT FAIT UN AVC 36

11.3. PATIENTS PXE AVEC ANOMALIES CAROTIDIENNES 40

12. DISCUSSION 55

12.1. ANOMALIES VASCULAIRES EXTRA-CRANIENNES AU COURS DU PXE 59

13. LIMITES 74

14. INTERETS MEDICAUX 74

15. CONCLUSIONS 76

16. BIBLIOGRAPHIES 77

1. REMERCIEMENTS

Que de doutes, que d'embûches et voilà que …. !!
Comment pourrai-je vous narrer cette odyssée débutée 9 ans auparavant? C'est le 03 mars 2005 que j'ai pris la décision de tout abandonner et d'exaucer le vœu de mon grand-père, Abou-Bakar Omarjee, celui de me voir Médecin. J'avais promis de dédier ma thèse de médecine à sa mémoire ainsi qu'à celle de ma chère Grand-Mère, Avan-Bibi Omarjee. Je sais qu'ils m'ont accompagné durant toutes ces années, j'espère qu'ils sont fiers de moi. Il vous suffit de lire dans mon regard l'obstination, la volonté de continuer et d'avancer dans la voie que j'ai choisie, et ce, malgré les épreuves et la fatigue. "A quoi bon?" me diriez vous. "Ah si vous le saviez", quel est donc ce sentiment du devoir accompli quand un patient est soulagé de ses maux? Quand les nuits passées à chercher des diagnostics difficiles et de déterminer le meilleur protocole s'avèrent payants? Quand les échanges et la recherche nous poussent toujours à avancer? …et tous ces sourires, ces rires et parfois ces pleurs …voici en quelques lignes une mise à nue de mes plus profondes pensées, en ce jour.

Au Président du jury, Monsieur le Doyen et Professeur Jean-Luc PELLEGRIN

Ma rencontre avec vous a été déterminante. Vous m'avez fait aimer l'immunologie et la médecine interne. Vous m'avez soutenu dans les moments les plus difficiles et vous m'avez accordé votre confiance pour mener à bien mes projets durant mon cursus. Vous avez toute ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond respect.
Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir assurer la présidence de cette thèse, en dépit de la charge de travail qui vous incombe. C'est un honneur et une joie inestimable de vous avoir comme président de mon jury de thèse.

A mon Directeur de Thèse, mon Mentor, Monsieur Le Professeur Georges LEFTHERIOTIS

La vie nous réserve son lot de surprises me diriez-vous! Nous nous sommes rencontrés lors du bilan diagnostic de PXE de mon Papa en septembre 2010 au CHU d'Angers. Vous m'avez accordé votre confiance en m'acceptant dans votre service à deux reprises en Inter-CHU et vous m'avez pris sous votre aile. C'est une belle aventure scientifique, médicale, humaine mais aussi d'amitié qui a débuté entre nous et qui va se poursuivre je l'espère au cours de ma vie. Tout simplement, Merci pour ce que vous êtes et pour ce que vous faites. Vous avez toute ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond respect. Un grand merci aussi à votre épouse **Madame Dominique Leftheriotis** pour sa sympathie, son amitié et son hospitalité.

A Monsieur Le Professeur Vincent DOUSSET

Je me souviens de mon tout premier stage d'externe très enrichissant dans votre service où vous m'avez demandé de faire un cours sur les AVC qui avait été un succès. Aujourd'hui, c'est un peu un "remake" car je vais vous parler du même sujet adapté cette fois ci à une maladie rare. Vous m'avez soutenu, encouragé durant tout mon cursus, vous avez été disponible à chaque fois que je vous ai sollicité, c'est un honneur que de vous avoir comme membre de mon jury de thèse. Je vous remercie d'avoir accepté mon invitation. Vous avez toute ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond respect.

A Monsieur Le Professeur Roger MARTHAN

Je vous ai rencontré pour la première fois durant les enseignements de physiologie et de physiopathologie intégré du Master 1 de sciences biologiques et médicales. Vous m'avez

transmis le goût de la recherche médicale, vous m'avez soutenu, encouragé, vous avez été disponible à chaque fois que je vous ai sollicité et vous m'avez aidé dans l'élaboration de mon cursus "MD-MSc-PhD" qui rentre dans sa dernière phase. C'est un honneur de vous avoir comme membre de mon jury de thèse. Je vous remercie d'avoir accepté mon invitation. Vous avez toute ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond respect.

A Monsieur Le Docteur Rishad VALLY

Nous étions sur les bancs de la faculté de médecine ensemble. Tu as choisi la médecine d'urgence et aujourd'hui tu poursuis tes rêves. Tu as accepté avec enthousiasme de participer à ce jury de thèse. Je suis heureux et fier de t'avoir. Je suis certain que ce sujet te passionnera, toi qui gère les AVC au quotidien aux urgences de l'hôpital Pellegrin. Tu as toute ma sympathie et mon amitié.

A Monsieur Le Professeur Ludovic MARTIN

Grâce à votre détermination, les patients atteints de PXE peuvent bénéficier d'une expertise unique d'une équipe MULTIDISCIPLINAIRE autour de cette mystérieuse maladie tant sur le plan clinique que celui de la recherche fondamentale et translationnelle au CHU d'Angers. Vous m'avez accepté dans ce groupe et je vous en suis très reconnaissant. Vous avez accepté d'être le rapporteur de ma thèse, je vous prie de recevoir ma gratitude et mon profond respect.

A Monsieur Le Professeur Loïc GUILLEVIN, Président de la Société Nationale Française de Médecine Interne.

Lorsque je vous ai sollicité pour effectuer un stage dans votre service au Centre Nationale de Référence des Vascularites Nécrosantes et de la Sclérodermie systémique à l'hôpital Cochin, vous avez accepté sans aucune hésitation de m'avoir dans votre dernière promotion d'interne durant le semestre de mai à novembre 2013. Ce séjour m'a fait grandir sur le plan médical et scientifique. Grâce à vous, j'ai pu appréhender les maladies systémiques et auto-immunes. Je me souviendrai toujours de ces visites d'anthologie du mardi matin, d'une richesse inestimable en matière de transmission de connaissances et de compétences. Cela restera un honneur d'avoir été votre interne, vos enseignements, votre humanisme et votre amitié resteront à jamais gravés dans mon cœur. Vous avez toute ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond respect.

A Monsieur Le Docteur Philippe BLANCHE

Tu as été mon PH pendant mes six mois à Cochin. Avec toi, c'était le coup de foudre immédiat, j'ai tout de suite adhéré à ta façon de travailler, de raisonner. Avec toi, pas de répit pour les diagnostics difficiles. Ensemble, dans cette magnifique salle Godeau du service de Médecine Interne de l'hôpital Cochin, que tu gères d'une main de maître, nous avons sublimé des dossiers, nous avons eu des succès mais nous avons aussi perdu des êtres qui nous étaient devenus chers. Tu as appris à me connaître, à me faire confiance et tu m'as donné le goût de me dépasser pour mettre l'excellence au service de chaque patient. Tu es "The Clinicien" dans toute sa splendeur. Ces six mois passés à tes côtés avec le Professeur Guillevin, resteront à jamais gravé dans mon cœur. Tu as toute mon amitié, ma sympathie, ma reconnaissance et mon profond respect.

A mes grands parents, pour leur amour et encouragement sans bornes. Je vous remercie de m'avoir élevé, de m'avoir transmis les valeurs nobles de la vie, de m'avoir aidé dans mes choix et surtout pour votre amour incommensurable. Vous resterez à jamais dans mon cœur.

A mes parents Abdoul-Hay et Zaïnab, pour les sacrifices que vous avez faits afin de me permettre d'effectuer mes études d'ingénieurs puis celles de médecine, pour m'avoir accompagné, fait confiance durant toutes ces années de durs labeurs, loin de vous. Merci de m'avoir transmis les valeurs d'humanité, d'humilité, de respect et de la vie. Merci de votre amour qui me donne la force de continuer. Papa c'est grâce à toi et à cause de ta maladie que ma rencontre avec le Professeur Lefthériotis a été possible et permettre l'aboutissement de cette thèse où la connaissance s'enrichit sur ta maladie. La meilleure façon de te rendre cela serait d'apporter mon humble contribution à la mise au point d'un traitement pour toi et pour tous les patients atteints du PXE.

A mon frère Farid, Swaleha et Rayan, merci de votre soutien, de votre amour et d'avoir cru en moi malgré mes projets les plus fous. Ton humour, cher frère, est toujours un rayon de lumière dans ma vie, ta légèreté apparente révèle cependant bien des qualités à mon égard : une écoute, des conseils qui m'ont guidés, merci! Je suis fier de vous.

A ma sœur Samiha, Chakil, Maya et Nail, merci pour ces moments de délires qui m'ont permis de faire la part des choses dans les moments difficiles. Une clarté plus qu'évidente dans les épreuves de la vie. Je suis fier de vous.

A ma soeur Asma, tu es aujourd'hui une grande spécialiste de la gynécologie obstétrique. Tu as choisi de mettre ton talent au service de la population réunionnaise au CHU de Saint-Pierre et je suis fier de toi. Merci de ton aide, de tes conseils, de ton écoute et de ta disponibilité durant ces années de médecine. La gynécologie et moi, ce n'est pas une histoire d'amour comme tu le sais, je suis atteint de "gynécologite" chronique, alors sache que j'aurai le téléphone facile pour mes patientes!!!

A Anissah, tu es ma petite sœur chérie, la pharmacienne de la famille. Tu as un cœur gros comme ça. Merci de ta présence, de ton soutien et de ton amour. Je suis fier de toi.

A Tonton Ayoub, parti trop tôt, et Mamie Shirine dont la gentillesse sans bornes et la générosité sont gravées dans mon cœur et sur mon « palais ». Tant de plats cuisinés avec amour lors de mes années lycée, votre présence aujourd'hui me ravit.

Aux drôles de dame, Zouleika, Katizan, Sarah et Bilkiss, votre complicité aiguisée m'a toujours enchanté et ne m'a pas privé de fous rires. Un grand merci!

A Tonton Goulam Nabi et Bilal (Doc Bilou), merci de votre présence à mes côtés. C'est toujours un plaisir de se retrouver à la Réunion.

A mon grand cousin Daoud et Fazila, je me souviens de tous ces moments de bonheur que nous avons partagés en étant plus jeune, de nos discussions partagées. Vous avez été toujours présent pour moi à travers vos encouragements et vos attentions lors de nos rencontres et je vous en en remercie!

A mon oncle, Docteur Said, tu as ouvert la voie de la médecine dans la famille. Tu es un exemple pour moi. Je te remercie d'avoir cru en moi et surtout de m'avoir laissé faire mes preuves au sein du cabinet à Saint Louis. Merci de ta confiance et de tes conseils et merci à toute ta famille.

A Tonton Abdoul-Azeez et famille, certes pour vous je n'étais qu'un éternel étudiant mais je pense que vous comprenez mes choix et êtes fiers de moi ! Merci de votre présence, de votre aide et de votre soutien dans tous les moments de joies comme de doutes. Tonton Azeez, tu

m'as montré que malgré les difficultés, il faut toujours garder le sourire, la force de continuer et surtout de toujours rire de tes blagues d'anthologie.

A Tati Yasmine, loin des yeux près du cœur. Thanks for your British sense of humour.

A Docteur Farouck, toi, l'autre médecin de la famille, merci de ton soutien, de tes encouragements et de ta sympathie.

Bref, A tous mes oncles et tantes, afin de ne pas froisser les susceptibilités, sachez que chacun d'entre vous tient une place particulière dans mon cœur et je pourrai écrire une thèse à nouveau pour vous en remercier…Un grand merci à vous tous!

A Apa Kadjidja et à Molwi Ulghar, votre aide indescriptible m'a permis d'être présent aujourd'hui, que Dieu vous récompense!

A Mémé, que j'affectionne particulièrement, à **Sharifa** dont les dohas m'accompagnent et les agendas de la ville de Saint-Denis me permettent de m'organiser de manière optimale.

A Mami Karodia qui pensait toujours à moi, même si je ne pouvais que rarement passer la voir.

A Tonton Sulliman, Tati Chaheda, Zarina, Roukshana et Youssouf, que d'attention et de bienveillance au cours de ces années ! Vos prières m'ont accompagné et je vous en remercie.

A Faezal et Hishame, pour vos espièglerie.

A Tonton Mahmud, Tati Soraya, Nanou et Hayyan, vous m'avez gâté et encouragé avec force et amour. Aucun mot n'est suffisamment fort pour décrire les liens que nous avons tissés. Vous me considérez comme votre propre fils, c'est un honneur de vous avoir dans ma vie. Tout simplement Merci!

A Bella, celle qui a parié sur moi.

A Tonton Goulam dont le miel nourrissait mes cellules!

Aux cousins et amis de Bordeaux, Yousha, Moustapha, Zakir, Adam, Adil, Moussa, Loukman, Yassine et Florence, Hassen et Sarah pour ne citer que quelques uns, je vous remercie de votre soutien et de votre présence qui m'ont donné force et énergie au cours de ces années d'internat.

A Ismael, Nouria, Soumeya, Naim, Ilian et Osman, que d'aventures partagées, que de rires et des moments de doute surmontés grâce à vous et à votre bienveillance!

A Djamil et Irfan, mes deux cousins, beaucoup de discours, de longues réflexions tardives, tant d'enrichissements personnels, Merci à vous!

A toute l'équipe du Laboratoire des Explorations Vasculaires du CHU d'Angers : Professeur Pierre Abraham, Docteur Jacques Olivier Fortrat, Docteur Marie-Sophie Fernandez-Legrand, Docteur Philippe Bouyé, Docteur Samir Henni, Docteur Pierre Plissonneau, Docteur Céline Terrier, Madame Isabelle Albertini, Madame Lydie Gascoin, Madame Anette Papin, Madame Brigitte Viaud, Madame Mélanie Rorteau, Madame Sylvie Picaud , Madame Alice Baudrillart, Madame Cécile Bernard, Madame

Véronique Albert : un grand merci pour tout ce que vous m'avez appris, pour l'aide que vous m'apportez au quotidien, pour votre amitié et vote sympathie. C'est une nouvelle et belle aventure qui nous allons poursuivre ensemble.

A Madame Stéphanie Maréchal-Girault, tu es la pierre angulaire de la recherche clinique dans le service. Tu m'as apporté ton soutien et ton aide pour permettre à ce travail d'aboutir. Je te remercie pour ton enthousiasme, ta sympathie et ton amitié. Nous aurons l'occasion de travailler sur d'autres études cliniques palpitantes très prochainement dans la joie et la bonne humeur!

A toute l'équipe du service de Médecine Interne du CHU d'Angers : Docteur Christian Lavigne, Docteur Christina Belizna, Docteur Alaa Ghali, Docteur Anne-Brérengère Beucher : Merci de m'avoir accompagné durant ce semestre, de votre sympathie.

A Shénaze, mon amour de toujours, tu as toujours été présente à mes côtés dans les meilleurs comme dans les pires moments. Toi qui me connais mieux que moi même, tu as toujours su trouver les mots pour me réconforter dans les moments de doutes, tu as accepté de me suivre dans cette aventure et aucun mot n'est aussi fort pour te dire au combien je suis fier de t'avoir dans ma vie. Que Dieu te récompense pour ce que tu fais pour moi et qu'une nouvelle page de notre histoire aussi joyeuse puisse s'écrire maintenant!

Et à tous ceux dont l'amitié et la confiance m'ont permis de mener ce travail à son terme, and at last but not least to **GOD THE ALMIGHTY**!

2. ABREVIATIONS

PXE : PseudoXanthome Elastique
ABCC6 : Adénosine Triphosphate Binding Cassette Sous-Famille de type 6
KO : Knock Out
AVC: Accident Vasculaire Cérébral
IDM : Infarctus du Myocarde
AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
HTA : HyperTension Artérielle
CC : Carotide Commune
CI : Carotide Interne
ENPP1 : Ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1
GACI : General Arterial Calcification of Infancy
PPi : Pyrophosphate
ATP : Adénosine TriPhosphate
ADP : Adénosine DiPhosphqte
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
GGCX : Gamma-Glutamyl Carboxylase
MGP : Matrix Gla Protein
AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
IPSc : Index de Pression Systolique à la cheville
PAS : Pression Artérielle Systolique
PAD : Pression Artérielle Diastolique
IR : Index de Résistance
EIM : Epaisseur Intima Média
FDRCV : Facteurs de Risque Cardio-Vasculaire
IMC : Indice de Masse Corporelle
HDL : High Density Lipoprotein
LDL : Low Density Lipoprotein
DEXA : Dual energy X-ray absorptiometry
HbA1c : Hémoglobine glycosylée A1c
EFV : Explorations Fonctionnelles Vasculaires
V2D : Artère Vertébrale Droite intertransversaire
V2G : Artère Vertébrale Gauche intertransversaire
AFS : Artère Fémorale Superficielle
AFP : Artère Fémorale Profonde
HAS : Haute Autorité de Santé
IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique
TDM : TomoDensitoMétrie
US : Ultra-Sons
TSA : Troncs Supra Aortique
ADN : Acide Déxoxy Ribonucléique
ARN : Acide RiboNucléique
CMLV : Cellules Musculaires Lisses Vasculaires
TNAP : Tissue Non-Specific Alkaline Phosphatase
Angio-MR : Angiographie par Résonance Magnétique

3. INTRODUCTION : GENERALITES SUR LE PSEUDOXANTHOME ELASTIQUE

Le Pseudoxanthome élastique (PXE ; OMIM 264800) est une maladie génétique rare dont la prévalence est estimée à 1/25000-1/50000 naissances, autosomique récessive, caractérisée par un processus de fragmentation des fibres élastiques appelé élastorrhexie et de calcification tissulaire ectopique touchant principalement la peau, la rétine et le système vasculaire (Figure1). Le gène *ABCC6*, responsable de cette pathologie, n'a été identifié qu'en 2000 comme étant le responsable de cette pathologie. Il code pour le transporteur membranaire *ABCC6* de la superfamille des ATP-dependant Binding Cassette (ABC) et est principalement localisé (>90%) au niveau du pôle basolatérale de la membrane des hépatocytes, c'est à dire coté sanguin et dans une moindre mesure à la membrane basolatérale des cellules tubulaires rénales (5% environ) (2);(3);(4);(5). Approximativement, 90% des patients PXE ont une mutation dans le gêne *ABCC6*. Elles sont très nombreuses (>300) et très diverses, mais la majorité sont qualifiées de "privées" en raison de leur rareté (6). Les insertions ou délétions ainsi que les mutations non-sens sont habituellement associées à une absence de synthèse du transporteur *ABCC6*. Les mutations faux-sens sont les plus nombreuses, habituellement responsables d'un défaut fonctionnel de la protéine et/ou d'un défaut d'adressage à la membrane plasmique. De façon notable *ABCC6* n'est pas exprimé significativement dans les tissus cliniquement atteints au cours du PXE. Le substrat aux propriétés anti-calcifiantes transporté par *ABCC6* de l'hépatocyte vers la circulation sanguine n'est actuellement pas connu, mais agit à distance sur des organes cibles. Le PXE est donc considéré comme une pathologie métabolique systémique avec un défaut moléculaire primitif provenant du foie (7). En l'absence d'un transporteur *ABCC6* fonctionnel, les effets délétères du sérum des patients PXE réduits en facteurs anti-calcifiants ont été démontrés in vitro (8) et dans des modèles murins KO pour le gène *ABCC6* (9). Cliniquement, le PXE est responsable d'un handicap majeur avec développement d'une cécité centrale, de lésions cutanées inesthétiques et d'une

artériopathie précoce (10). L'atteinte artérielle périphérique retrouvée chez la majorité des patients est caractérisée par une calcification médiale (médiacalcose) avec des caractéristiques atypiques par rapport aux autres artériopathies calcifiantes (diabète, insuffisance rénale) : compressibilité préservée des artères jambières, bonne tolérance fonctionnelle clinique de l'ischémie et très rare nécessité de revascularisation ou d'amputation. Dans le PXE, le mécanisme de calcification ectopique reste encore totalement inconnu à ce jour. Les données de la littérature concernant l'atteinte cérébrovasculaire sont éparses et sont le fait de "case report". Elles suggèrent une prévalence plus importante des anévrismes intracrâniens, des malformations vasculaires mais aussi l'association avec un accident vasculaire cérébral ischémique est toujours débattu et considéré comme fortuite par différents centres experts du PXE. Ce travail permettra de faire le point sur les anomalies vasculaires extra-crâniennes et intracrâniennes au sein de la cohorte du CHU d'Angers. Nous ferons un rappel sur l'état de l'art concernant la physiopathologie du PXE et de ces aspects cliniques avant de discuter des anomalies cérébrovasculaires.

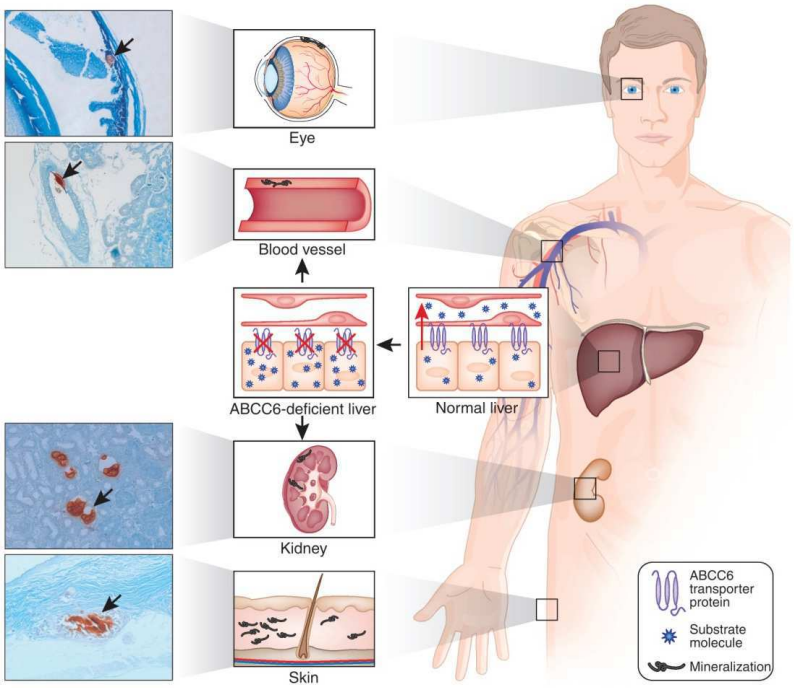


Figure 1 : Le PXE, une maladie métabolique systémique. (11)

4. PHYSIOPATHOLOGIE

Les calcifications vasculaires sont un processus impliqué dans le vieillissement physiologique mais aussi fréquemment associé dans des pathologies telles que l'athérosclérose, l'insuffisance rénale chronique, le diabète et plus rarement des pathologies génétiques. La vision d'un processus passif avec précipitation de calcium et de phosphates dans les tissus est maintenant révolu, laissant place à un nouveau paradigme dans lequel s'organise dans un réseau local complexe et régulé, fonction de l'ambiance cytokinique, de facteurs de transcription et de substance pro-calcifiante, la différenciation des cellules musculaires lisses vasculaires, des myofifroblastes adventitiels et des péricytes en cellules ostéoblastes like. Il est aussi admis que la présence de calcifications vasculaires est associée dans la précipitation des événements cardiovasculaires indépendamment de la pathologie sous-jacente responsable de leurs initiations. Elles évoluent donc pour leurs propres comptes sur le plan cardiovasculaire. La question étant de savoir comment se régule dans les tissus la balance entre les signaux ostéogéniques en condition physiologique et la genèse d'une minéralisation ectopique en condition pathologique? *ABCC6* et les substances qu'elle transporte, est aujourd'hui reconnue comme étant un des acteurs régulant cette balance. Le PXE est le prototype des pathologies génétiques responsables de calcifications vasculaires. Cependant, chez des patients atteints de Bêta-thalassémie, le phénotype calcifiant de ces derniers partage des similitudes avec celui des PXE et cela indépendamment des mutations d'*ABCC6* mais probablement par un mécanisme génétique ou épigénétique de répression de l'expression de la protéine *ABCC6* à la membrane basolatérale de l'hépatocyte (12);(13);(14). Aussi, des patients atteints d'une autre pathologie génétique appelée "Calcifications vasculaires généralisées de l'enfant" (GACI) associée à une mutation sur le gène *ENPP1* portent en fait une mutation sur *ABCC6* et des patients diagnostiqués GACI partagent le même phénotype que les patients PXE. Il existe donc un syndrome de chevauchement phénotypique (15);(16). *ENPP1* est un autre acteur de régulation des calcifications dans la mesure où il permet la synthèse à partir d'ATP, d'une

substance inhibitrice, le pyrophosphate (PPi) qui s'oppose au dépôt d'hydroxyapatite.

D'autre part, plus récemment, deux groupes ont mis en évidence que la déficience de la protéine *ABCC6* était responsable de calcifications aiguës du myocarde et des artères de gros calibre dans deux modèles murins C3H/HeJ et DBA/2J en réponse à un dommage tissulaire (17, 18);(19). Ce phénotype est appelé "Calcifications Cardiaques Dystrophiques (DCC)" et traduit un phénomène acquis d'altération du "wound healing".

4.1. ABCC6 : DU GENE AU PHENOTYPE

L'intégrité des fibres élastiques nécessite une substance aux propriétés anti-calcifiantes transportée par la protéine *ABCC6.* Ces fibres sont présentes dans la matrice extra-cellulaire des tissus tels que la peau, les vaisseaux sanguins et les poumons. Elles sont formées d'élastine, un composant amorphe, transparent aux électrons en ultrastructure, associée à des structures microfibrillaires constituées de glycoprotéines. Elles leur donnent la capacité nécessaire pour retrouver leur fermeté après un étirement momentané. Les fibrilles de collagène sont entrelacées aux fibres élastiques afin de limiter l'ampleur de l'étirement et d'empêcher ainsi le déchirement du tissu. Depuis que *ABCC6* a été identifié comme le gène causal de la maladie (4);(3), la question de son ou de ses substrats reste actuellement un mystère. *ABCC6* est un membre de la superfamille des ABC de type C, qui sont des protéines transmembranaires mais il existe aussi trois membres dont les gênes codent pour des canaux ioniques comme *ABCC7* plus connue sous le nom de *CFTR*, responsable de la mucoviscidose, *ABCC8* et *ABCC9*, plus connue sous le nom de (*SUR1* et *SUR2*) responsable de l'hypoglycémie hyperinsulinique de l'enfance. Il a été montré qu'*ABCC6* est une véritable pompe à efflux qui utilisent l'ATP pour transporter un composé antioxydant comme le "gluthatione conjugate of N-ethylmaleimide" (NEM-GS) mais aussi un dérivé de l'acide arachidonique, la leucotriène C4 (LTC4) (20);(21). De plus, des travaux ont pu montré qu'*ABCC6* n'est pas responsable du transport du 17-β-Estradiol-17-β-glucuronide qui est le

substrat d'*ABCC3*. Cela ne permet donc pas d'apporter d'explication sur le fait que la pathologie touche plus la population féminine que masculine, du moins sous l'angle de l'estradiol (22). Enfin, des observations in vitro provenant de ce même groupe ont pu montrées que les plus puissants inhibiteurs d'*ABCC6* sont une molécule anti-inflammatoire utilisée dans l'arsenal thérapeutique actuel notamment pour la prise en charge des rhumatismes inflammatoires, l'indométacine (INDOCID) et une autre molécule aux propriétés uricosuriques dont la commercialisation a été arrêtée, le benzbromarone (DESURIC). Ces observations suggèrent donc une spécificité de substrat pour *ABCC6*. La question du ou des substrats d'*ABCC6* n'est donc pas simple. Les connaissances acquises permettent juste de comprendre que cette pompe est active dans la mesure où l'ATP est utilisé pour transporter de la cellule vers la circulation sanguine des métabolites notamment des substances anti-calcifiantes. Est ce que les substrats d'*ABCC6* diffusent de la circulation vers les tissus cibles où ils contribuent à l'intégrité du phénotype des cellules résidentes comme les fibroblastes, les cellules musculaires lisses (23);(24)? Ou interagissent-ils directement avec la matrice extracellulaire, les fibres de collagènes, les fibres élastiques soumis à un stress oxydatif (25), les anomalies d'assemblage et de dépôt des fibres de collagènes (26), et les fragmentations et les calcifications des fibres élastiques (8)? Comme beaucoup d'altérations moléculaires et structurales ont été décrites dans le PXE comme les processus d'élastorrhexies avec dépôts anormaux de glycoaminoglycans (27);(28);(23);(12);(26);(29), les anomalies des fibres de collagènes (Collagen Flowers), il est possible que le phénotype PXE résulte de la combinaison des altérations moléculaires et cellulaires pouvant expliquer l'ensemble des changements moléculaires et structuraux connus à ce jour. (Figure 2)

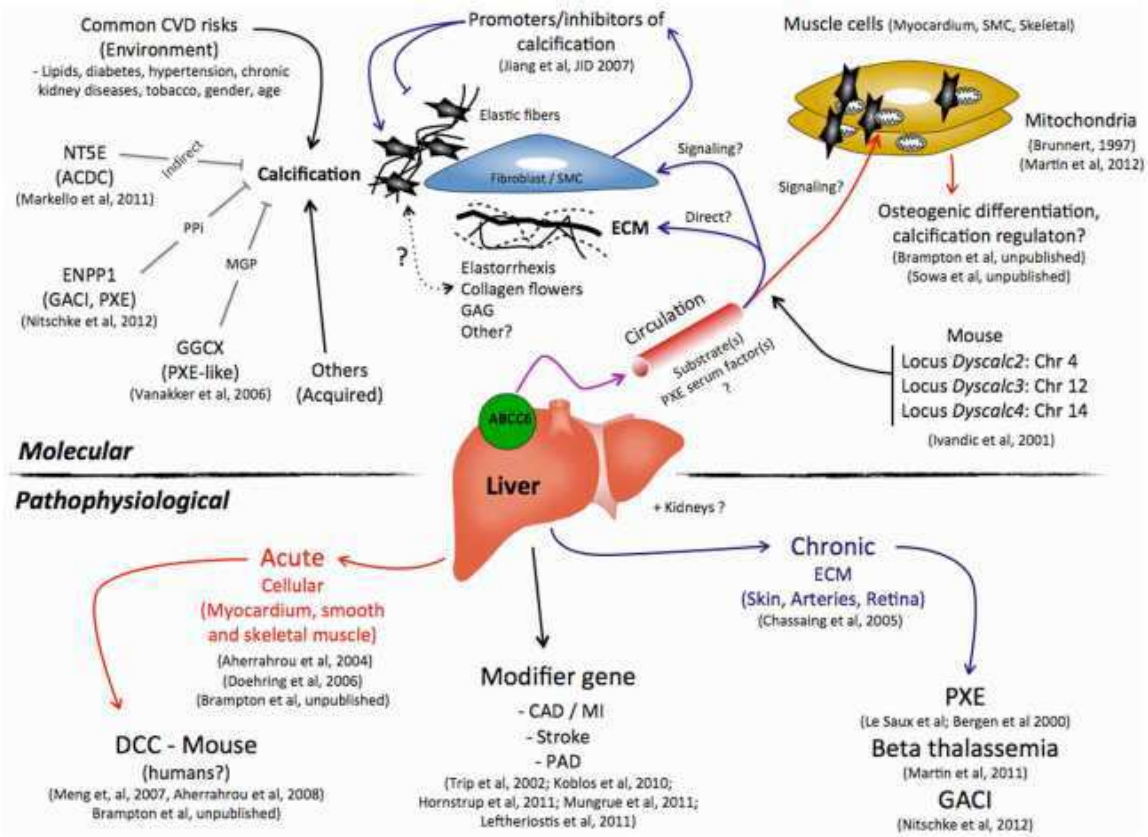


Figure 2 : État de l'art sur le rôle d'*ABCC6* au niveau moléculaire et au niveau physiopathologique dans la genèse des calcifications ectopiques dans le PXE, le GACI, la Beta-thalassémie, le DCC et les autres pathologies cardiovasculaires (30))

La recherche des substrats candidats pour *ABCC6* a permis de tester plusieurs hypothèses issues d'observations cliniques.

Une publication princeps rapporte la description d'un syndrome PXE like causé par une déficience en Gamma-Glutamyl Carboxylase (*GGCX*) et une autre rapporte le déficit dans l'activation de la carboxylation des protéines Gla, notamment l'inhibiteur de calcification, la Matrix Gla Protein (MGP), conséquence des niveaux réduits de vitamine K dans la circulation des patients PXE (31);(32). Le dénominateur commun entre ces deux publications est donc la vitamine K, et très vite, elle est devenue un candidat pour être un substrat d'*ABCC6* (33). Malheureusement, toutes les études d'interventions avec la vitamine K sur des modèles murins et un essai clinique sur l'homme se sont avérées négatives (34);(35);(9);(36).

Plus récemment, l'adénosine une autre molécule candidate a été testée dans l'hypothèse qu'elle pourrait jouer un rôle clé dans l'étiologie de la calcification artérielle due à une déficience en CD73 (Arterial Calcification Due to CD73 deficiency, ACDC), une pathologie

rare partageant des similarités phénotypiques avec le PXE (37).

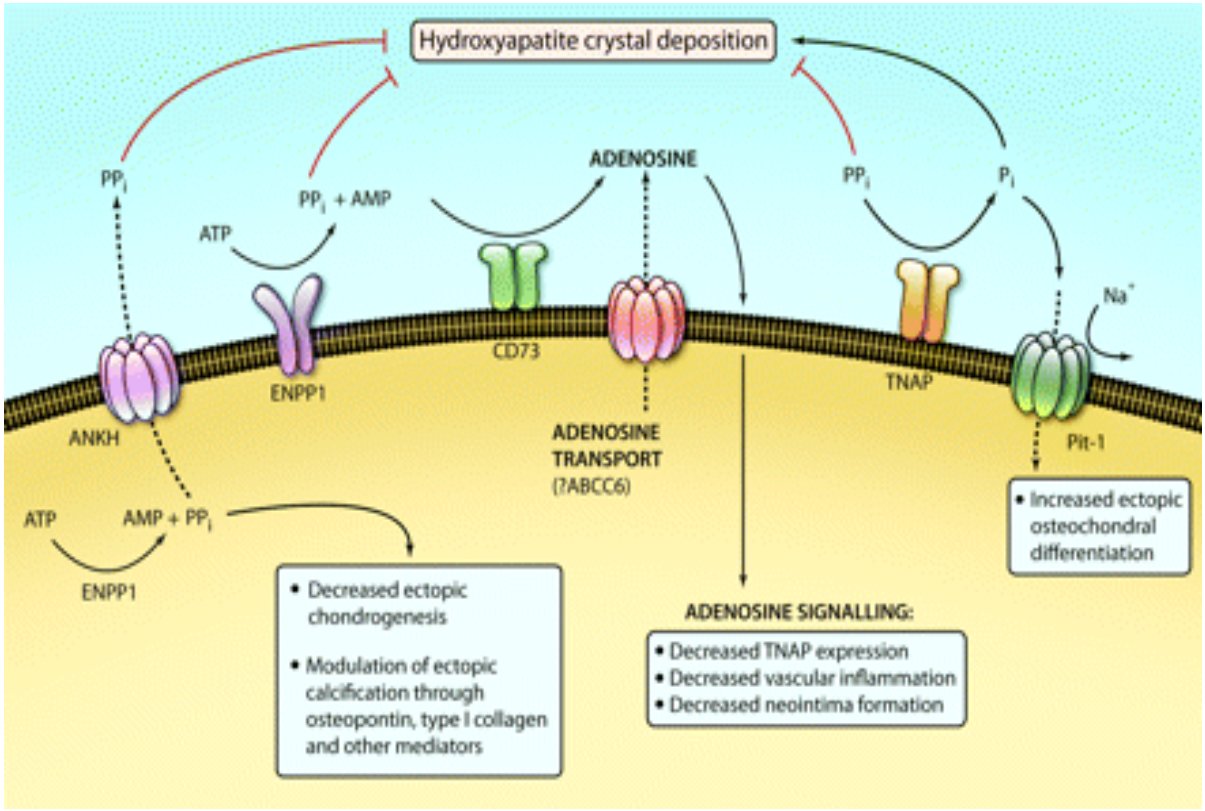


Figure 3 : Modélisation des voies de signalisation dans une cellule musculaire lisse impliquées dans la calcification dues à trois pathologies génétiques (GACI due à la déficience en ENPP1 , PXE due à la déficience en *ABCC6* deficiency, and ACDC due à la déficience en CD73) (Rutsh, 2011)

Les calcifications dues à l'ACDC touchent électivement les artères des membres inférieurs (les artères fémorales, poplitées et tibiales) ainsi que le cartilage articulaire mais épargnent les principales artères de la partie supérieure du corps. L'ACDC résulte de la mutation du gène *NT5E* (5'-Ecto-Nucléotidase) codant pour la protéine CD73. Cette protéine est une glycosyl phosphatidylinositol ancré à la membrane plasmique générant à partir d'AMP, de l'adénosine extracellulaire en aval d'ENPP1 qui lui génère à partir d'ATP, de l'AMP et du PPi (Figure 3). Les calcifications observées chez les patients atteints d'ACDC sont la conséquence d'une augmentation de l'expression de la protéine TNAP (Tissue Non-Specific Alkaline Phosphatase) due au défaut de signalisation par l'adénosine. Le syndrome de chevauchement ACDC-PXE a permis de faire l'hypothèse que l'adénosine pourrait être un substrat d'*ABCC6* mais les limites de cette hypothèse résulte dans le fait que CD73 est impliqué dans les calcifications vasculaires au niveau de site artériel spécifique mais épargne les yeux et la peau

(38). Des études in vitro ont permis de montrer qu'*ABCC6* n'est pas un transporteur efficace d'adénosine (39). Enfin, plus récemment, dans un modèle in vitro utilisant une lignée cellulaire hépatocytaire humaine HepG2 dans laquelle *ABCC6* a été invalidée, une expression accrue des gènes codant pour des protéines procalcifiantes comme *TNAP* a été observée en parallèle d'une diminution de l'expression des gènes codant pour des protéines anticalcifiantes comme *NT5E, Fetuine A* et l'*Osteopontine*. Cette étude est la première à démontrer que la diminution voir l'absence d'*ABCC6* est responsable de l'augmentation de l'expression de gènes procalcifiants dans l'hépatocyte (40). *ABCC6* agit donc via une signalisation autocrine sur l'hépatocyte, paracrine sur les tissus l'exprimant comme le foie et endocrine comme les artères, la peau et les yeux.

4.2. HISTOLOGIE ARTERIELLE DES PATIENTS PXE

Le PXE s'intègre dans le cadre des syndromes de fragilité vasculaire. Histologiquement, très peu de données humaines existent dans la littérature. Néanmoins, presque tous les vaisseaux de moyens et petits calibres présents dans divers organes montrent des altérations des fibres élastiques similaires à celles observées dans la peau. Ces altérations ne sont pas distribuées de manière homogène le long des vaisseaux, et toutes les fibres élastiques ne sont pas forcément atteintes dans une zone lésée. De plus, à part la minéralisation, les fibres élastiques notamment au niveau de l'intima, apparaissent former par des agrégats de fines lamelles d'élastine amorphe (26). En microscopie optique, les fibres élastiques sont très hétérogènes en taille et fréquemment fragmentées. En microscopie électronique, la limitante élastique interne et les larges fibres élastiques de la média sont irrégulières, polymorphes, et souvent fragmentées. Dans certaines zones, la limitante élastique interne est remplacée par d'innombrables brins d'élastine amorphe interconnectés. Des zones de dépôts minéraux peu fréquentes sont observées entre les fibres élastiques. La minéralisation implique surtout les fibres élastiques proche de l'adventice. Au niveau des artères musculaires, l'artère est constituée d'un intima plus fin, d'une média riche en cellules musculaires lisses, et d'un

adventice épais et fibreux. Dans certaines zones, l'intima est épais et la limitante élastique interne est clivée et remplacée par des brins d'élastine amorphe interconnectés. En microscopie électronique, les altérations typiques du PXE sont plus abondantes au niveau de l'adventice, où les fibres élastiques apparaissent plus irrégulières, fragmentées et contiennent des dépôts polymorphes ou constitués de fins minéraux granuleux. Les fibrilles de collagène sont souvent fusionnées pour former les « collagen flowers ».

5. CLINIQUE

Le diagnostic de PXE repose sur l'association de l'atteinte cutanée et rétinienne, et sur la présence d'une histoire familiale. Des critères diagnostiques majeures et mineurs ont été proposés lors d'une conférence de consensus (41). (Tableau 1)

Tableau 1 : Critères diagnostiques du PXE d'après Lebwohl et al. 1994

- ➔ Diagnostic de PXE certain : présence de 3 critères majeurs
- ➔ Diagnostic de PXE probable : présence du critère majeure n°3 associé aux 2 critères mineurs
- ➔ Diagnostic de PXE incertain dans les autres cas

Critères majeurs	**Critères mineurs**
1. Lésions cutanées caractéristiques constituées de papules jaunâtres dans les grands plis de l'organisme 2. Aspect histologique typique en peau lésée (anomalie du tissu élastique, calcifications) 3. Lésions ophtalmologiques caractéristiques (stries angioïdes, peau d'orange, maculopathie) chez des adultes âgés d'au moins 20 ans	1. Aspect histologique typique en peau saine (anomalie du tissu élastique, calcifications) 2. Histoire familiale de PXE chez des apparentés au premier degré

Ces critères ont été définis bien avant la découverte du gène responsable du PXE mais aussi au moment où le PXE était considéré comme une élastopathie primitive et non une maladie métabolique systémique. Depuis, le spectre des pathologies PXE like est aussi venu enrichir le cadre nosologique. C'est pourquoi, de nouveaux critères s'appuyant sur l'analyse

moléculaire ont été proposés (Tableau 2) (42). Ces critères imposent, en l'absence de diagnostic génétique, d'éliminer une drépanocytose, une béta-thalassémie et des pathologies avec un phénotype PXE like comme le cutis laxa, les anomalies de la coagulation avec déficience en vitamine K comme les pathologies associées à une mutation du gène *GGCX*. Pour retenir le diagnostic de PXE, les symptômes et les lésions doivent progresser avec le temps. Face à un sujet de moins de 30 ans avec des symptômes typiques, le diagnostic est possible en l'absence de génétique et un examen ophtalmologique et dermatologique sera à répéter au bout de 5 ans.

Tableau 2 : Critères diagnostiques révisés du PXE d'après Plomp et al. 2010

- ➔ Diagnostic de PXE certain : présence de 2 ou plus de critères majeurs n'appartenant pas à la même catégorie (peau, yeux, génétique)
- ➔ Diagnostic de PXE probable : présence de 2 critères majeures au niveau de la peau ou des yeux ou présence d'un critère majeure associé à un ou plusieurs critères mineurs n'appartenant pas à la même catégorie que le critère majeure
- ➔ Diagnostic de PXE possible : présence d'un critère majeur ou d'un ou plusieurs critères mineurs

Critères majeurs	**Critères mineurs**
1. **Peau** a. Papules jaunâtres et/ou plaques sur la face latérale du cou et/ou dans les grands plis de l'organisme b. Aspect histologique typique en peau lésée avec fragmentation, agglutination et calcifications des fibres élastiques 2. **Yeux** a. Peau d'orange de la rétine ou b. 1 ou plusieurs stries angioïdes, chacun ayant un diamètre minimal d'un disque. Si incertitude, possibilité de confirmer par une angiographie rétinienne à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine 3. **Génétique** a. Mutation pathogène des deux allèles du gène *ABCC6* b. Histoire familiale de PXE chez des apparentés au premier degré.	1. **Yeux** a. Une strie angioïde ayant un diamètre minimal d'un disque ou b. 1 ou plusieurs signes de la comète dans la rétine c. 1 ou plusieurs signes de l'aile au niveau de part et d'autre des stries angioïdes 2. **Génétique** a. Présence d'un allèle pathogène du gène *ABCC6*

Le diagnostic repose donc sur l'atteinte cutanée et rétinienne, et sur la présence d'une histoire familiale avec au minimum 2 apparentés atteints de PXE (43). L'examen en microscopie optique d'un fragment de peau lésée montre des anomalies des dermes moyens et profonds. Celles-ci apparaissent initialement épaissies puis se calcifient de manière centrifuge à la coloration de Von Kossa pour prendre un aspect fragmenté typique. Devant des lésions cutanées caractéristiques, un fond d'œil et une angiographie à la fluorescéine rechercheront des stries angioïdes. Le rendement de la recherche directe des mutations d'*ABCC6* est encore imparfait, en raison de la grande taille du gène et de la présence d'un pseudogène, limitant la possibilité de poser un diagnostic moléculaire de certitude en routine. Une mutation est retrouvée à l'heure actuelle dans 80% des cas (44).

5.1. MANIFESTATIONS CUTANEES

L'atteinte cutanée est le plus souvent présente dans 80% cas et inaugurale de la maladie. Elle survient en générale dans la deuxième décennie. Elle est faite de nappes fripées, de papules jaunâtres en « peau de chagrin », bilatérales et symétriques, débutant sur les faces latérales du cou et de la nuque (peau prenant un aspect de « peau de poulet plumé » ou de « pseudoxanthome ») et s'étendant progressivement aux plis de flexion (plis inguinaux, fosses antécubitales, creux poplités, creux axillaires) et à la région péri-ombilicale, qui prend un aspect drapé. Ces lésions dermatologiques peuvent se compléter d'un excès de peau au niveau des grands plis (aisselles et aines), responsable de désordres esthétiques pouvant perturber la vie sociale des patients. Des atteintes des muqueuses sont décrites au niveau de la lèvre inférieure et du vagin (Figure 4).

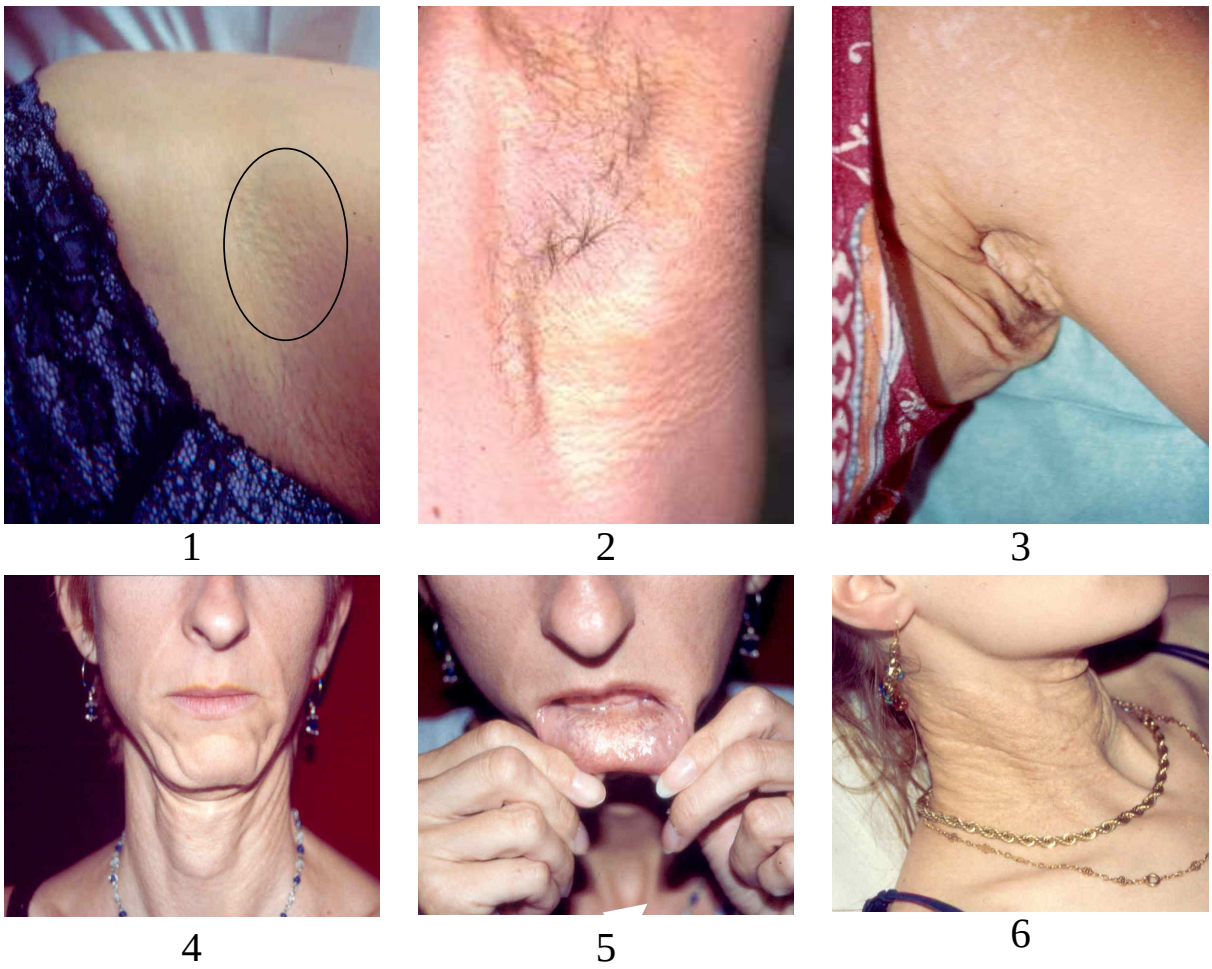


Figure 4 : Manifestations dermatologiques du PXE. 1&2 : papules jaunâtres dans les plis de flexion. 3&4 : Relâchement cutané au niveau des aisselles et du visage. 5 : Atteinte au niveau des lèvres inférieures. 6 : Aspect typique au niveau du cou en "peau de poulet plumé".

5.2 MANIFESTATIONS OCULAIRES

La prévalence de l'atteinte ophtalmologique au cours du PXE est supérieure à 50%. L'âge de survenue est variable et les lésions apparaissent à l'âge adulte. La calcification des fibres élastiques de la membrane rétinienne de Bruch donne précocement un aspect en peau d'orange au fond d'œil, puis est responsable de déchirure avec formation de stries angioïdes qui apparaissent comme des bandes rouge sombre s'étendant de manière radiaire autour de la papille ou la circonscrivant. Des néo-vaisseaux aux parois fines et fragiles, ne respectant pas l'architecture classique des vaisseaux sanguins, proliférant de manière anarchique, s'insinuent depuis le pôle postérieur de l'œil à travers ces stries angioïdes, favorisant la survenue d'hémorragies rétiniennes au moindre traumatisme (choc sur le crâne ou sur le globe oculaire,

port de charge lourde avec augmentation de la pression intracrânienne) ou lors de prises médicamenteuses inadéquates (aspirine, AINS, anticoagulants notamment...). L'extension à la macula des hémorragies rétiniennes peut être responsable d'une perte de la vision centrale, aboutissant dans 20 à 30% des cas à la cécité (45). Les stries angioïdes ne sont pas spécifiques du PXE puisqu'elles peuvent être observées dans la maladie de Paget, certaines hémoglobinopathies (Beta-thalassémie, Drépanocytose), le syndrome d'Ehlers-Danlos, l'acromégalie, l'hémochromatose, l'hyperphosphatémie familiale et les neurofibromatoses. L'imagerie permet de visualiser l'étendue des stries et les clichés en autofluorescence sont particulièrement intéressants. La tomographie en cohérence optique (OCT) en mode spectral permet aussi de visualiser les ruptures de la membrane de Bruch de manière précoce. La complication néovasculaire, auparavant responsable de cécité de manière inéluctable quelque temps après sa survenue est désormais prise en charge par des injections intra-vitréennes de molécules anti-VEGF (AVASTIN®, LUCENTIS®) avec une efficacité certaine (Figure 5).

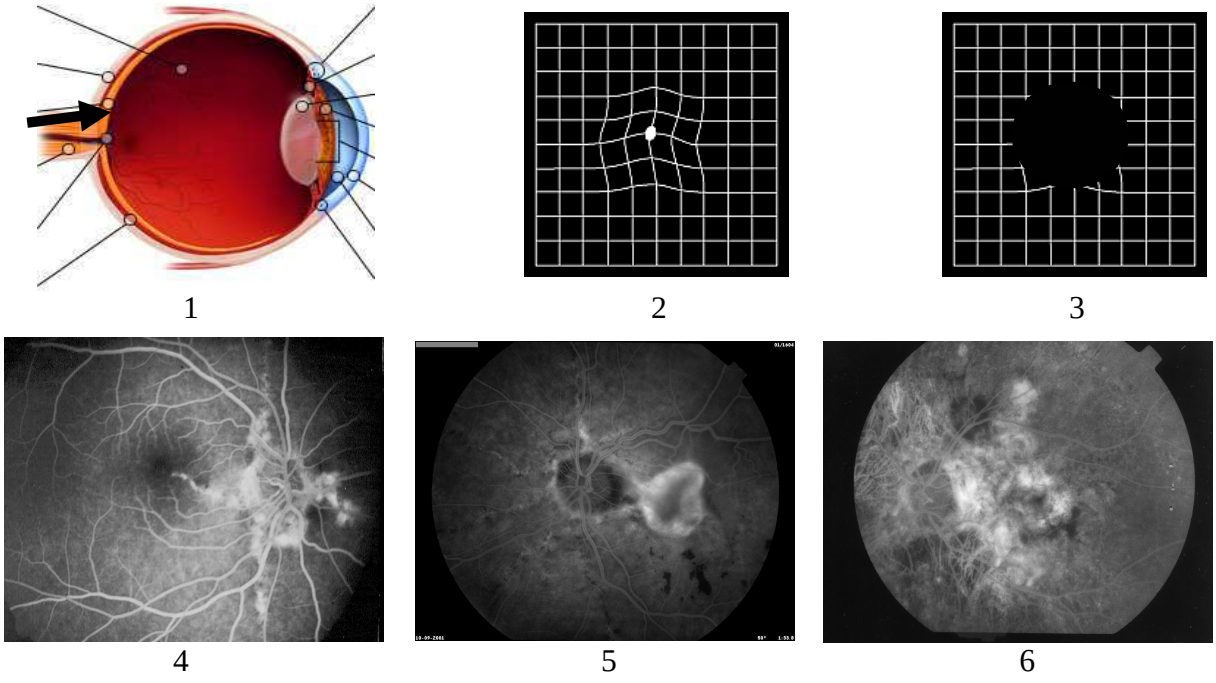


Figure 5 : Manifestations oculaires du PXE. 1: Membrane de Bruch. 2 : Grille d'Amsler Métamorphopsie. 3 : Grille d'Amsler Cécité centrale. 4 : Angiographie, stries angioïdes. 5 : Angiographie, Néovaisseaux et hémorragie rétinienne. 6: Angiographie, Peau d'orange

6. LES MANIFESTATIONS VASCULAIRES DU PXE

Elles sont liées à une dégénérescence des fibres élastiques de la média des artères de petit et moyen calibres, qui sont responsables d'une artériosclérose précoce pouvant faire le lit d'une athérosclérose accélérée chez des patients combinant d'autres facteurs de risques cardiovasculaires.

6.1. MANIFESTATIONS CARDIAQUES

Les complications cardiaques faisaient jusqu'à présent l'objet de case report. Une étude prospective menée au sein de la cohorte angevine a permis d'inclure 67 patients PXE afin de savoir si ces patients présentaient une coronaropathie, une anomalie valvulaire, rythmique ou encore une anomalie de la fonction myocardique. Chaque patient a pu bénéficier d'un examen clinique à visée cardiovasculaire, d'une épreuve d'effort sur tapis roulant, d'une échocardiographie, d'une IRM cardiaque et d'une scintigraphie myocardique.

Trois patients avaient un antécédent de coronaropathie prouvée. L'épreuve d'effort était négative pour l'ensemble des patients. La scintigraphie myocardique a montré des anomalies de perfusion pour 2 patients. Les dimensions du ventricule gauche ainsi que sa fonction sont dans les limites de la normale. Une hypertrophie ventriculaire gauche a été retrouvée chez 7 patients (10,4%) avec 3 patients pour lesquelles aucune étiologie n'a été retrouvée. L'échocardiographie retrouve fréquemment une discrète insuffisance mitrale et tricuspidienne sans signification clinique. Un prolapsus mitral était présent chez 3 patients (4,5%). Deux patients présentaient une sténose aortique significative (3%). Cette étude a donc permis de conclure qu'en dépit de cas sporadiques, le PXE n'est pas associé à des complications cardiaques fréquentes (46).

Une autre étude prospective de la cohorte angevine concernant 75 patients PXE comparés à 30 sujets sains s'est intéressée spécifiquement à la fonction systolique et diastolique du ventricule gauche en échocardiographie standard et en utilisant la technique du 2D Strain (47). Cette étude a permis de conclure que les patients PXE ne présentaient pas de différence

significative des fonctions systoliques et diastoliques comparés aux sujets sains comme cela a pu être rapporté dans d'autres études (48). De plus, il n'existait pas de différence entre les patients PXE et les sujets sains sur le volume ventriculaire gauche, la fraction d'éjection, la cinétique segmentaire et globale mesurée en Strain. Cette étude a permis de conclure que la dysfonction ventriculaire gauche n'est pas une atteinte myocardique spécifique des patients PXE asymptomatique (47).

6.2. MANIFESTATIONS ARTERIELLES DES MEMBRES INFERIEURES

Le PXE est caractérisé par un artériopathie périphérique précoce très fréquente au niveau des membres inférieurs (49);(50) ainsi que des lésions atypiques cérébrovasculaires et parfois coronariennes.

Il s'agit d'une artériopathie chronique diffuse calcifiante, révélatrice de la maladie dans 30 à 40% des cas. Les premières manifestations ne surviennent habituellement que dans la troisième ou la quatrième décennie. Toutes topographies confondus et selon les séries, la fréquence de cette artériopathie varie entre 10 et 90%.

Cette atteinte artérielle périphérique est caractérisée par un abaissement de l'index de pression systolique à la cheville (IPSc) malgré une calcification médiale (médiacalcose) avec des caractéristiques atypiques par rapport aux autres artériopathies calcifiantes (diabète, insuffisance rénale) : compressibilité préservée des artères jambières, bonne tolérance fonctionnelle clinique de l'ischémie avec atteinte asymptomatique dans environ un tiers des cas. L'installation progressive des lésions explique la richesse de la collatéralité et le caractère exceptionnel des troubles trophiques et de l'ischémie aiguë et une très rare nécessité de revascularisation.

Les artères périphériques préférentiellement touchées sont aux membres supérieurs, les artères radiales, humérales et ulnaires et aux membres inférieurs, les artères pédieuses, tibiales antérieures et postérieures, fémorales superficielles distale poplité haute. Nous avons observé

que l'artère poplitée n'est jamais atteinte dans notre cohorte.

6.3. MANIFESTATIONS GASTRO-INTESTINALES ET AUTRES

Une atteinte des artères sous-muqueuses gastriques est décrite dans 5% des cas notamment chez les patients ayant un variant PXE like avec mutation *GGCX*. Elle est responsable d'hémorragies digestives qui peuvent être graves. Elles se produisent volontiers dans la troisième décennie et rarement avant 20 ans (45);(51). Elles sont favorisées par les antithrombotiques et la grossesse. Une atteinte microangiopathique, objectivée par capillaroscopie, est également présente dans cette maladie (52).

7. MANIFESTATIONS NEUROVASCULAIRES

7.1. LIEN ENTRE AVC ET PXE

L'atteinte neurovasculaire survient à un âge moyen de 31 ans (53). Les données de la littérature concernant l'atteinte cérébrovasculaire sont éparses et sont le fait de "case report". Elles suggèrent une prévalence plus importante des anévrismes intracrâniens, des malformations vasculaires mais aussi l'association avec un accident vasculaire cérébrale ischémique est toujours débattu et considéré fortuite par différents centres experts du PXE.

7.2. PXE, AVC HEMORRAGIQUE ET HEMORRAGIE SOUS-ARACHNOÏDIENNE

Plusieurs études suggèrent une prévalence plus importante des anévrismes intracrâniens mais ne retrouvent pas de cause évidente (54);(55). Goto et al. rapportent le cas d'un patient PXE présentant une dilatation anévrismale fusiforme de l'artère basilaire et ophtalmique gauche associée à une occlusion de la carotide interne gauche (56). De plus, un cas d'anévrisme cervical fusiforme, une malformation artério-veineuse pontique (57), un anévrisme bilatéral des carotides communes calcifiées et de carotide Rete Mirabile (58);(59);(60) et un anévrisme de l'artère spinale antérieure (61) ont été rapportés. D'autre part, dans une série de 100 patients

PXE, 1 d'entre eux a eu une rupture d'anévrisme à l'âge de 67 ans (62) alors qu'une série descriptive de 106 patients PXE et une autre de 204 patients PXE ne retrouvent aucun anévrisme intracrânien symptomatique. Une autre étude rapporte le cas d'un patient PXE ayant fait une hémorragie sous-arachnoïdienne mais sans anévrisme (63). Enfin, Van den Berg et al. ne retrouvent aucun cas d'anévrisme intracrânien symptomatique dans leur cohorte de 100 patients PXE. Aussi, les hémorragies sous arachnoïdiennes sont classiquement considérées comme une des causes les plus fréquentes de décès. Leur pronostic est sombre mais leur fréquence semble tout de même surestimée dans la littérature car, dans un bon nombre de cas, les patients présentaient une cause alternative non liée au PXE, comme une malformation vasculaire ou un traitement anticoagulant. Dans les séries de Connor et al. (n=106), d'Eddy et Farber (n=200) et de Van den Berg et al. (n=100), aucune malformation vasculaire n'a été rapportée (64);(53). Pour ces derniers, l'association d'un PXE et de telles anomalies pourraient être statistiquement fortuite (53). Quelques cas isolés d'hématomes intra-cérébraux sont décrits (65). Il s'agit d'hématomes profonds chez des patients hypertendus ou non (65). Là encore, le siège des hématomes laisserait supposer, chez les patients non hypertendus, de l'existence d'une microangiopathie.

7.3. PXE ET AVC ISCHEMIQUE

Dans une série prospective de 100 patients, 7 ont présenté une complication neurovasculaire avec un risque relatif d'infarctus cérébral de 3,6 (53). Il s'agit le plus souvent d'une microangiopathie, responsable de leucopathie et/ou d'infarctus lacunaires (66). Sur les 25 patients décrits dans la littérature ayant présentés une atteinte ischémique cérébrale, 30% étaient hypertendus. Kumar et al. rapportent le cas d'un patient PXE de 65 ans ayant fait un AVC ischémique sylvien gauche chez qui a été retrouvé un infarctus dans la région fronto-temporale gauche mais aussi une dolichoectasie et un épaississement de l'artère basilaire de manière fortuite à l'angio-TDM cérébrale (67). Pavlovic et al. rapportent le cas de 3 patients ayant fait des AVC ischémiques et chez qui ont été retrouvés de multiples infarctus lacunaires

et des hypersignaux de la substance blanche péri-ventriculaire. Deux d'entre eux étaient hypertendus (68). Une occlusion des petits vaisseaux intracrâniens, des infarctus lacunaires et une leucopathie vasculaire représentent les manifestations ischémiques les plus fréquentes chez les patients PXE. L'ensemble de ces signes laisse présager que le PXE est une maladie occlusive diffuse des petits vaisseaux, comme déjà constaté dans le rein, l'estomac et le myocarde, et que l'HTA associée à cette maladie constituerait un facteur aggravant.

7.4. MANIFESTATIONS EXTRA-CRANIENNES

Il s'agit d'une macroangiopathie responsable d'infarctus territoriaux (55);(69), dont le mécanisme suspecté est une athérosclérose au niveau des vaisseaux intra ou extra-crâniens. Contrairement à ce que l'on rencontre dans d'autres maladies héréditaires du tissu conjonctif, la survenue de dissections spontanées carotidiennes ou vertébrales serait exceptionnelle dans le PXE.

Des modifications structurales de la paroi des artères extra-crâniennes chez les patients PXE ont été rapportées dans des petites séries de la littérature. Au niveau des axes carotidiens, une étude ne retrouve pas de différence significative au niveau des propriétés élastiques entre les patients PXE et les sujets contrôles alors qu'une autre retrouve des artères carotides plus épaisses et plus élastiques chez les PXE, devenant plus significatif avec l'âge du fait de la fragmentation des fibres élastiques et l'accumulation de glycoaminoglycans dans la média artérielle (70). Dans leur étude, Campens et al. rapportent une augmentation de l’épaisseur intima-média chez les patients PXE en association avec une dysfonction diastolique (48). Boutouyrie et al. quant à eux rapportent une augmentation de la compressibilité artérielle au niveau carotidien chez les patients PXE de moins de 40 ans du à l'accumulation de glycoaminoglycans comparativement à une population contrôle, suivi d'une diminution ensuite de manière linéaire avec l'âge. Aussi, cette étude ne retrouve pas d'anomalies morphologiques à type d'hypoplasie carotidienne par exemple et des anomalies des propriétés élastiques des artères carotides comparativement au groupe contrôle (71). Dans l'hypothèse

que de telles susceptibilités existent chez les patients atteints de PXE, il existe donc pour le clinicien en charge de ces malades, une pertinence clinique pour permettre un meilleur dépistage des atteintes cérébrovasculaires et un suivi adapté des patients PXE susceptibles de faire un AVC.

8. OBJECTIFS

A partir des données de notre cohorte de patient PXE, nous souhaitons déterminer :

- La prévalence des patients PXE présentant des événements cérébrovasculaires symptomatiques.
- De déterminer la prévalence et la nature des anomalies cérébrovasculaires chez les patients PXE, en particulier au niveau carotidien.
- De déterminer s'il existe des éléments prédictifs de ces anomalies ou d'un événement cérébrovasculaire.

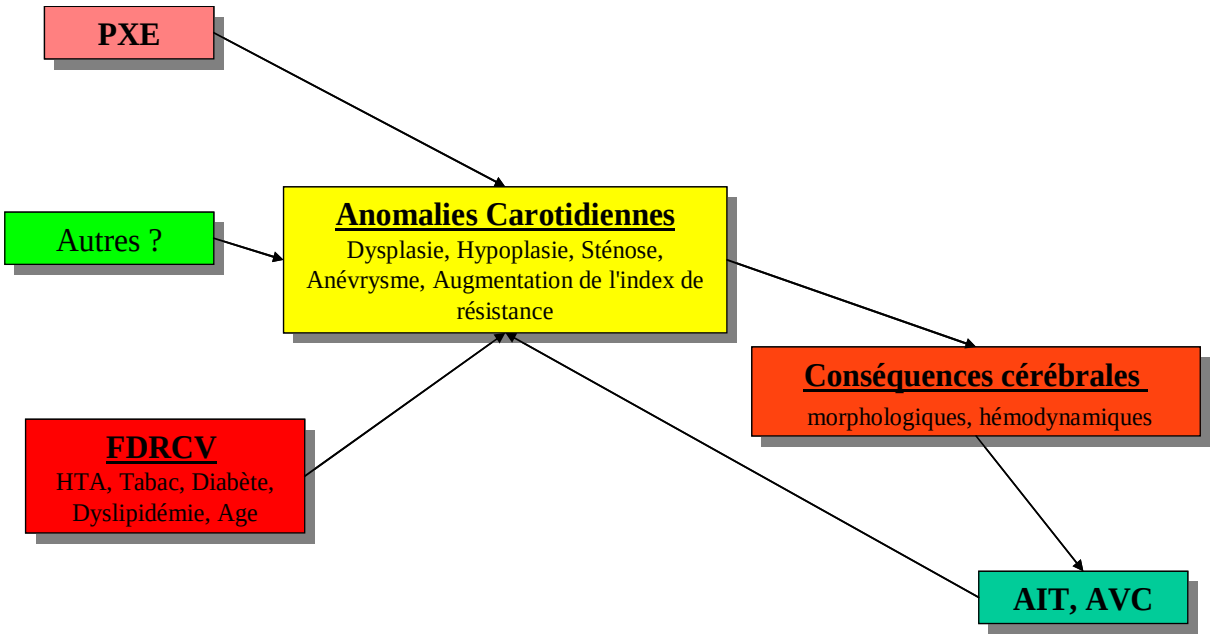


Figure 6 : Hypothèses Physiopathologiques

9. MATERIELS ET METHODES

9.1. POPULATION

Les patients suivis de 2000 à 2014 ont été sélectionnés à partir des bases de données des patients issus du Centre de Référence et de Recherche sur le PXE du CHU d'Angers France (n=114). Tous les patients ont été informés et ont signé un consentement de participation à l'étude. Les patients ont été adressés pour un bilan diagnostic de PXE. Ce bilan se fait sur une semaine d'hospitalisation dans le service de dermatologie du CHU d'Angers. Tous les patients ont bénéficié d'une consultation multidisciplinaire comportant :

- Une consultation de dermatologie avec un examen clinique complet et l'histoire de la maladie et une biopsie cutanée.
- Un bilan ophtalmologique avec la réalisation d'un fond d'œil, une angiographie rétinienne
- Une exploration fonctionnelle vasculaire complète.
- Une consultation de cardiologie comprenant un examen clinique, un ECG, une échocardiographie, une épreuve d'effort sur tapis roulant, une scintigraphie myocardique au Thalium 201.
- Une consultation de rhumatologie.

A la fin de ce bilan, une réunion de concertation multidisciplinaire a lieu afin de faire la synthèse sur le diagnostic, le bilan lésionnel et la conduite à tenir. Le diagnostic de PXE a été retenu d'après les critères nosologiques de Berlin si deux des signes suivants étaient présents : stries angioïdes, signes dermatologiques typiques et une biopsie de peau positive avec présence d'une élasthorrexie et de calcifications dermiques révélées par la coloration de Von Kossa. Une recherche de la mutation *ABCC6* a été réalisée chez la presque totalité des patients.

Tous les patients ont par ailleurs bénéficié d'une mesure de la pression artérielle systolique (PAS) et de la pression artérielle diastolique (PAD) en mmHg après un repos de dix minutes

par méthode oscillométrique automatisée (Welch Allyn Inc., Model SPOT, France) et d'une mesure de leur index de masse corporelle (IMC en Kg/m^2). La mesure de la glycémie à jeun et l'exploration d'une anomalie lipidique (Cholestérol Total, LDL, HDL, Triglycérides en mmol/L) ont été réalisées par des techniques standardisées du laboratoire de biochimie du CHU d'Angers à partir d'une prise de sang à jeun. Les facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV) ont été recueillis pour chaque patient : âge, genre, tabagisme, hypertension, diabète, dyslipidémie. Les événements cardiovasculaires individuels et familiaux (Infarctus du myocarde, Accident vasculaire cérébral et artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)) ont aussi été recueillis.

Les FDRCV ont été définis selon les critères suivants :

- Antécédents Familiaux d'infarctus du myocarde (IDM) ou d'AVC
  - Un IDM ou la mort subite du père ou d'un frère avant 55 ans ; ou de la mère ou d'une sœur avant 65 ans.
  - Un AVC d'un parent proche avant 45 ans.

- Antécédents personnels
  - Hypertension : PAS>140mmHg et PAD>90mmHg ou utilisation d'une thérapie anti-hypertensive.
  - Diabète : Glycémie à jeun à deux reprises >7mmol/l (>1,26g/l) et/ou utilisation d'une thérapie anti-diabétique.
  - Dyslipidémie : LDL cholestérol >3,4mmol/l, HDL cholestérol <1mmol/l, triglycérides `>2mmol/l et/ou utilisation d'une thérapie anticholestérolémiante.
  - Tabagisme actif ou non fumeur depuis plus de 1 an.

La CRP ultra-sensible a été mesurée pour apprécier le niveau d'inflammation et comme marqueur de risque cardiovasculaire (72).

9.2. DETECTION DE L'ARTERIOPATHIE DES MEMBRES INFERIEURS

Pour tout les patients, l'index de pression systolique à la cheville (IPSc) a été mesuré avec une sonde bidirectionnelle de doppler continu à 8 MHz pour la détection du flux artériel dans les artères de cheville et un sphygmomanomètre pneumatique pour la mesure de la pression artérielle. La pression systolique aux deux chevilles a été mesurée au niveau des artères tibiales postérieures et pédieuses et au niveau des artères brachiales droit et gauche. Chaque mesure a été répétée au moins deux fois pour chaque axe artériel. Pour chaque jambe, l'IPSc a été calculé en divisant la pression systolique minimale retrouvée sur un axe artériel de chaque cheville par la pression artérielle systolique maximale retrouvée au niveau de chaque artère brachiale selon les dernières recommandations (73). La présence d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs est définie par un IPSc de repos < 0,9 alors qu'un IPSc > 1,4 suggère la présence d'une artère incompressible par une médiacalcose notamment.

9.3. DETERMINATION DU SCORE CALCIQUE ARTERIEL DES MEMBRES INFERIEURS ET CORONAIRE

Les patients de la cohorte ont bénéficié d'un scanner hélicoïdal multi-barrette (TDM) sans injection de produits de contraste iodé (Brillance 64, PhilIPSc, Pays-Bas) des membres inférieurs, depuis la crête iliaque jusqu'aux orteils. Les TDM ont été réalisées selon un protocole standard (collimation 64x0.625, 120kV et l'intensité en mA a été ajustée selon l'IMC du patient et la modulation des doses de rayonnements selon l'axe z). Le score calcique a été calculé en utilisant un logiciel d'analyse Synapse 3D (Fujifilm Medical Sytems, USA) par un investigateur en aveugle vis-à-vis du statut PXE du patient. Les calcifications des axes artériels sont automatiquement identifiées par le logiciel selon quatre grades de densité exprimés en unité Hounsfield (150, 200, 300 et 400). Les régions d'intérêts ont été divisées en 3 segments (Figure 7) :

- La région fémorale incluant l'artère fémorale superficielle et l'artère fémorale profonde depuis la crête iliaque jusqu'au grand adducteur.
- La région poplitée qui s'étend depuis l'ouverture de l'adducteur magna jusqu'à l'origine de l'artère tibiale antérieure.
- La région sous poplitée incluant les artères tibiales antérieures, postérieures et l'artère fibulaire depuis leur origine jusqu'à la malléole.

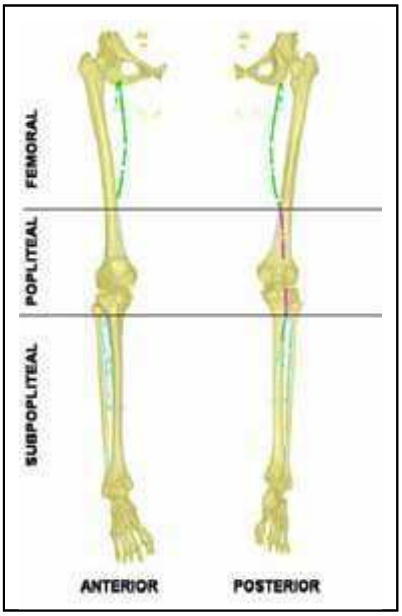


Figure 7 : Reconstruction 3D en TDM avec vue antérieure et postérieure d'un membre inférieur permettant de visualiser les calcifications artérielles.

Les calcifications de la région fémorale sont indiquées en vert, celles de la région poplitée en rose et celle de la région sous poplitée en bleu.

A noter l'absence de calcification de la région poplitée moyenne équivalent au pli de flexion.
(1)

Les calcifications sont définies comme une structure de 2 pixels (surface de 0.7mm^2) ayant une densité comprise entre 150 et 400 UH. Le score calcique (Ca-score) artériel a été calculé pour chaque segment des deux membres. Afin de permettre une comparaison entre chaque segment, chaque score a été normalisé par rapport à la longueur de chaque segment lui correspondant (Ca-score en UH/mm). Un score calcique artériel total a été déterminé pour chaque patient par la somme de chaque score pour chaque segment des deux jambes. La variabilité intra-opérateur, $r=0.998$ ($p<0.0001$) et inter-opérateur, $r=0.964$ ($p<0.001$) est minimale pour la quantification du score calcique et elle a été évaluée par deux différents observateurs sur 10 TDM choisis arbitrairement (1).

Le score calcique coronaire a été déterminé par la technique d'Agatston et définit par la suite par l'un ou l'autre : "Score d'Agatston" ou "Score Calcique Coronaire" (74).

9.4. ETUDE MORPHOLOGIE ET HEMODYNAMIQUE DES TRONCS SUPRA-AORTIQUES

Tous les patients ont bénéficié d'un écho-doppler (Alpha10, Aloka, Japan) pour les axes carotidiens droit et gauche, incluant la carotide commune (CC), la carotide interne (CI), la carotide externe (CE) et les axes vertébraux inter-transversaires dans leur portion (V2). Le diamètre carotidien (en mm) a été mesuré pendant la phase diastolique dans son axe longitudinal à 1 cm environ du bulbe. Une hypoplasie carotidienne est définie par un diamètre de la carotide interne < 3mm (75). Les index de résistances ont été mesurés selon l'équation de Pourcelot au niveau des carotides communes et internes à partir des vélocités enregistrées au Doppler: IR = (Vitesse systolique – Vitesse diastolique) / Vitesse systolique). Le rapport carotidien de vélocité définie par la formule suivante (Vitesse systolique max au niveau de la CI / Vitesse systolique max au niveau de la CC) a également été utilisé pour définir le degré de sténose. La présence d'une calcification est retenue si un cône d'ombre postérieure est présent au niveau de la plaque. Toutes les mesures ont été recueillies par un échographiste expérimenté et les anomalies détectées ont été éventuellement complétées par une IRM ou un TDM cérébral lorsque cela était possible.

10. ANALYSES STATISTIQUES

Toutes les variables continues ont été exprimées en moyenne ± écart-type. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage. Les comparaisons entre les variables ont été réalisées avec un test de Kruskall et Wallis. Les corrélations entre les variables ont été déterminées par le test de Spearman et les associations entre les variables qualitatives par le test exact de Fisher. Les analyses univariées ont été complétées par des régressions logistiques entre les variables d'intérêt. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata 12.0 (StataCorp, Texas, USA). Pour toutes les statistiques, le seuil de significativité a été établi pour un $p \leq 0.05$.

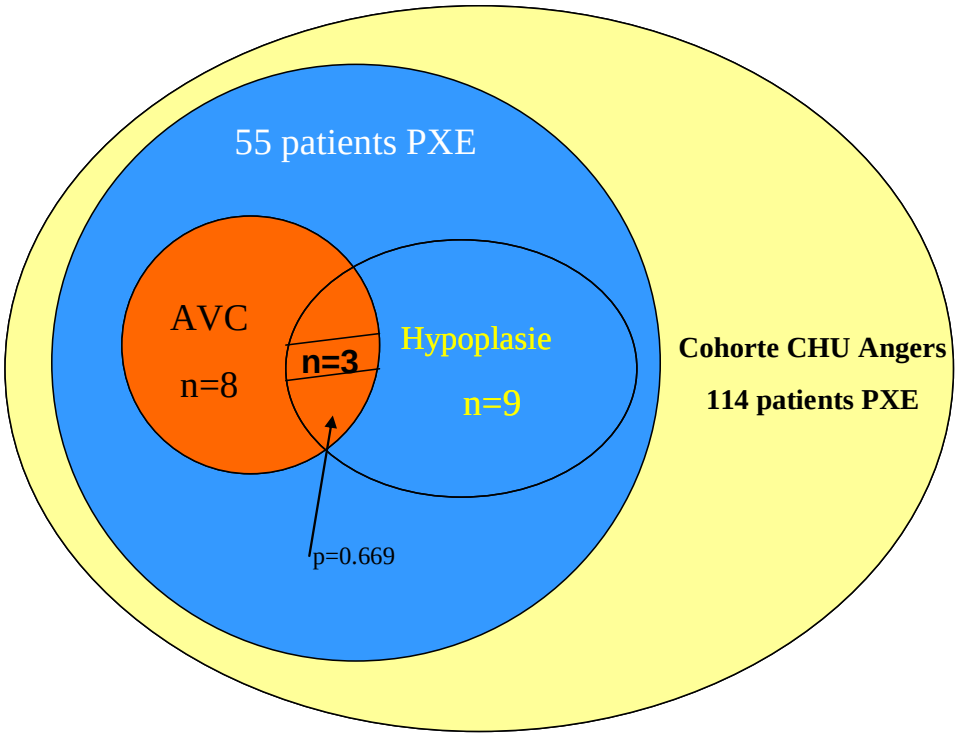
11. RESULTATS

11.1. POPULATION

La cohorte PXE suivie au CHU d'Angers comprend actuellement 114 patients suivis de 2000 à 2014. Au sein de cette cohorte, nous avons retrouvé 11 patients ayant présenté un AVC ischémique ou hémorragique et trois d'entre eux présentent une malformation vasculaire. Durant le suivi des patients, nous avons identifié 12 patients présentant une hypoplasie carotidienne interne (diamètre de la CI < 3 mm) dont les 3 patients qui ont présenté un AVC.

Au sein de la cohorte des patients PXE, nous avons sélectionné un sous-groupe de 55 patients dans lequel est inclus 39 témoins PXE ne présentant ni d'AVC, ni d'hypoplasie carotidienne.

En ce qui concerne l'AVC, l'analyse statistique a été réalisée par rapport à l'ensemble de la cohorte et pour l'hypoplasie carotidienne, elle a été réalisée par rapport au sous-groupe des 39 témoins.



11.2. PRESENTATION DES CAS DES PATIENTS PXE AYANT PRESENTE UN AVC

Onze patients ont présenté un AVC sur les 114 patients PXE de la cohorte d'Angers, soit une prévalence de 9.65%. Les caractéristiques de ces patients sont résumées dans le Tableau 3. L'âge moyen de survenue est de (54 ±15 ans) en proportion égale entre les hommes (n=5) et les femmes (n=6). Sept patients sur les 11 présentaient une HTA (64%) et un surpoids limite avec un IMC moyen > 25kg/m^2. Une artériopathie des membres inférieurs était présente chez 10/11 patients (prévalence de 91%). On note une prédominance de l'AVC ischémique avec une prévalence de 82% versus 18% pour l'AVC hémorragique. Trois patientes présentaient des anomalies extra-crâniennes à type d'hypoplasie carotidienne avec une prévalence de 27% et l'une d'entre elle présentait une malformation artério-veineuse rare à type de rete mirabile. L'HTA, l'IMC et l'hypertriglycéridémie sont plus fréquents chez les patients présentant un AVC (Tableau 4). En analyse univariée, l'HTA et la dyslipidémie sont les variables statistiquement significatives expliquant l'AVC (Tableau 5). Cependant aucune de ces variables n'explique de manière indépendante l'AVC en analyse multivariée, bien que l'HTA soit à la limite de la significativité. Enfin, lorsque l'on compare les variables morphologiques et hémodynamiques, ce sont l'IPSc minimal (p=0.0035) et le score calcique coronaire (p=0.045) qui expliquent l'AVC chez les patients PXE (Tableau 7).

Tableau 3 : Caractéristiques des 11 patients PXE ayant fait un AVC

N° Patient	Sexe	Age	IMC	HTA	Dyslipidémie	Diabète	Tabac	IDM	AOMI	Antécédents Familliaux AVC	Symptômes	Lésion	Mécanisme	Anévrisme et Malformation
1	F	63	24,46	oui	non	non	non	non	oui	non	Parésie Membre inférieur droit et aphasie	ACAG	Lacune Ishémique	non
2	F	72	22,07	oui	non	non	non	non	oui	oui	Hémiplégie droite	ACMG	Lacune Ishémique	non
3	H	24	27,34	non	non	non	non	non	non	non	Diplopie binoculaire et ptosis bilatéral	Vertébro-Basilaire	Ishémique	non
4	H	66	36,14	oui	non	non	non	non	oui	non	Parésie Membre inférieur droit	ACAG	Lacune Ishémique	non
5	H	61	36,9	oui	non	non	non	non	oui	non	Hémiparesthésie droit	ATP	Lacune Ishémique	non
6	H	55	34,47	oui	non	non	non	non	oui	non	Hémiplégie droite	ACMG	Lacune Hémorragique	non
7	H	61	33,25	oui	non	oui	non	oui	oui	non	Hémiplégie gauche	ACMD	Ishémique	non
8	F	64	24,24	non	oui	non	non	non	oui	non	Hémiplégie droite	ACMG	Ishémique	Siphon carotidien gauche
9	F	39	26,17	non	non	non	non	non	oui	non	Amaurose fugace et Troubles proprioceptifs	Rete Mirabile	Ishémique	Rete Mirabile
10	F	34	24,22	non	non	non	non	non	oui	non	Baisse Acuité Visuelle Brutale	CIG	Hémorragique	Carotido-ophtalmique gauche
11	F	54	23,01	oui	oui	non	oui	oui	oui	non	Hémiplégie droite	ACMG	Ishémique	non

ACAG : Artère Cérébrale Antérieure Gauche; ACMG : Artère Cérébrale Antérieure Gauche; ACMD : Artère Cérébrale Antérieure Droite; ATP : Artère Thalamo-perforante; CIG : Carotide interne Gauche

Tableau 4: Caractéristiques des Patients PXE ayant fait un AVC comparativement aux Patients PXE sans AVC

	Patients PXE & AVC					**Patients PXE sans AVC**					***p***
	n	Moy	ET	Min	Max	n	Moy	ET	Min	Max	
Age	11	54	15	24	72	97	44	18	10	79	0,548
IMC (Kg/m2)	11	28	6	22	37	96	24	5	17	41	0,0204
Glycémie (mmol/l)	11	5.72	1.29	4.10	8.20	82	5.10	1.02	3.00	8.90	0,1533
Cholesterol Total (mmol/l)	11	4.80	0.78	3.10	5.80	92	4.85	1.04	2.50	8.00	0,6242
HDL (mmol/l)	11	1.22	0.35	0.88	2.00	92	1.48	0.41	0.77	2.70	0,07
LDL (mmol/l)	11	2.87	0.71	1.70	3.80	90	2.89	0.89	1.10	5.40	0,6373
Triglycérides (mmol/l)	11	1.57	0.58	0.74	2.37	91	1.14	0.58	0.37	3.38	0,0118
PAS (mmHg)	11	134	17	116	179	97	123	14	94	162	0,029
PAD (mmHg)	11	75	8	61	86	95	74	11	52	113	0,5039
CRPus (mg/l)	9	0.9	0.6	0.3	2.2	73	2.7	5.2	0.1	31.0	0,7099

IMC : Index de Masse Corporelle, HDL : High Density Lipoprotein, LDL : Low Density Lipoprotein, PAS : Pression Artérielle Systolique, PAD : Presion Artérielle Diastolique, Moy : Moyenne, ET : Ecart Type

Tableau 5 : Caractéristiques des Patients PXE ayant fait un AVC comparativement aux Patients PXE sans AVC selon les FDRCV. Analyse univariée.

FDRCV	PXE & AVC (n=11)	PXE sans AVC (n=97)	*p*
HTA +	6,5%	19,4%	0,006
HTA -	3,7%	70,4%	
Dyslipidémie +	5,6%	19,4%	0,027
Dyslipidémie -	4,6%	70,4%	
Tabac +	1,9%	24,1%	0,725
Tabac -	8,3%	65,7%	
Diabète +	0,9%	3,7%	0,422
Diabète -	9,3%	86,1%	

Tableau 6 : Régression logistique sur les FDRCV permettant d'expliquer l'AVC chez les patients PXE

AVC (n=11)	Patients PXE sans AVC (n=97)	
Variables explicatives	*p*	IC 95%
HTA	0,098	-0,23 ; 2,74
Dyslipidémie	0,353	-0,76 ; 2,15
Tabac	0,527	-2,2 ; 1,12
Diabète	0,927	-2,5 ; 2,31

Tableau 7 : Caractéristiques morphologiques et hémodynamiques des axes carotidiens ainsi que des scores calciques cardiaque et des membres inférieures chez les patients PXE ayant fait un AVC comparativement aux patients PXE sans AVC

	Patients PXE & AVC					Patients PXE sans AVC					*p*
	n	Moy	ET	Min	Max	n	Moy	ET	Min	Max	
ScoreCalciqueTotalAjusté	10	10.2	15.9	0.2	40.6	69	3.1	4.7	0.0	22.0	0,1036
ScoreCalciqueTotal	10	17054.3	27367.3	291.0	71730.4	70	4892.5	7587.5	0.0	36325.2	0,0902
Score Agatston	5	539.4	529.2	8.0	1389.0	44	78.4	154.0	0.0	678.0	0,045
IPSCminimal	11	0.65	0.19	0.39	0.96	97	0.88	0.18	0.37	1.23	0,0035
Diamètre CC Min	9	7.52	1.46	4.95	9.50	43	7.23	0.93	5.45	9.13	0,4247
Diamètre CI Min	9	3.92	1.88	1.00	6.10	40	3.76	1.12	1.00	5.80	0,4379
Diamètre CC Moy	9	7.58	1.27	5.90	9.50	43	7.21	0.92	5.47	9.13	0,3972
Diamètre CI Moy	9	4.39	1.45	2.00	6.10	40	4.21	1.07	1.60	6.60	0,5699
Rapport Carotidien	10	1.22	0.61	0.51	2.72	42	0.90	0.29	0.24	1.86	0,0569
IR CC Min	10	0.77	0.06	0.68	0.86	42	0.73	0.07	0.55	0.88	0,1037
IR CC Max	10	0.83	0.10	0.73	1.00	42	0.79	0.06	0.67	0.92	0,0402
IR CI Min	10	0.64	0.08	0.55	0.82	43	0.63	0.07	0.46	0.79	0,8824
IR CI Max	10	0.73	0.12	0.60	1.00	43	0.69	0.07	0.56	0.85	0,406

CC : Carotide Commune, CI : Carotide Interne, Moy : Moyenne, Et / Ecart Type, ScoreCalciqueTotalAjusté : Score calcique ajusté à la longueur du membre inférieur en mm, Score Agatson : Score calcique coronaire, IR : Index de Résistance

11.3. ANOMALIES CAROTIDIENNES DANS LE PXE

L'analyse du groupe des patients ayant présenté un AVC a permis de mettre en évidence un sous-groupe de patients présentant une hypoplasie carotidienne. Cette anomalie a également été retrouvée dans un sous-groupe de patient asymptomatique de la cohorte. Les caractéristiques de ces patients sont résumées dans le Tableau 8.

11.3.1. PRESENTATION DES CAS DES PATIENTS PXE AVEC HYPOPLASIE DE LA CAROTIDE INTERNE

Patient 1

Madame MA, âgée de 60 ans au moment du bilan. Dans ses antécédents médicaux, on retient un adénocarcinome mammaire avec localisations osseuses qui a nécessité un traitement par l'acide zolédronique (ZOMETA) pendant 2 ans. Des métamorphopsies sont apparues en mars 2012, puis la découverte de stries angioïdes compliquées de néo-vascularisation et traitées par un antiangiogénique (Ranibizumab - LUCENTIS). Il n'y a pas de cas de PXE connu dans la fratrie. Une biopsie cutanée péri-ombilicale retrouve des calcifications dystrophiques de la limitante élastique d'une artériole intra-dermique. Au niveau vasculaire, il n'existe aucun événement cardiovasculaire notamment pas d'AVC ischémique, ni hémorragique. Au niveau des facteurs de risque, il existe un tabagisme actif à 20 paquets-années uniquement. Les explorations en écho-doppler retrouvent une artériopathie typique d'un PXE associant une calcification et un remodelage vasculaire des artères de petit et moyen calibres, en particulier les artères radiales (expliquant l'absence de perception des pouls radiaux semble-t-il depuis l'enfance) et une hypoplasie carotidienne bilatérale avec une collatéralité vertébrale.

Le diamètre de la CID est mesuré à 2,1mm et 1,9 mm pour la CIG. On observe une sténose longue effilée partant du bulbe carotidien et s'étendant sur tout le trajet exocrânien sans accélération des vélocités, ni d'augmentation des index de résistances (Figure 8).

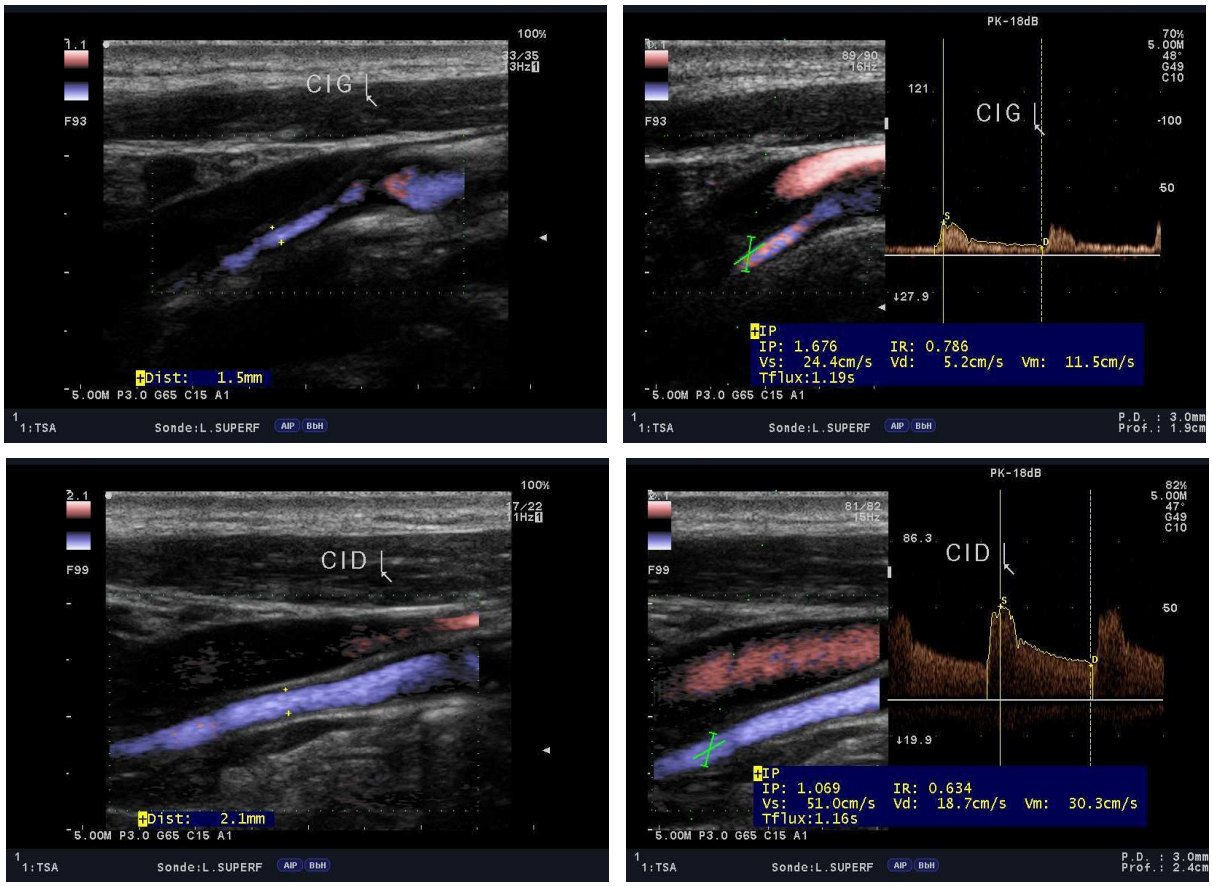


Figure 8 : Hypoplasie bilatérale de la CID et de la CIG sans retentissement hémodynamique d'aval.

Patient 2

Madame LB, âgée de 36 ans, était hospitalisée en mai 2012 dans le service de Dermatologie du CHU d'Angers pour un nouveau bilan multidisciplinaire d'un PXE devant des lésions cutanées typiques évoluant depuis l'âge de 16 ans. Le diagnostic de PXE est confirmé par la mise en évidence d'une élastorrhexie dermique et la mise en évidence de deux mutations pathogènes du gêne *ABCC6*. Au niveau ophtalmologique il existe des stries angioïdes bilatérales hyperfluorescentes non menaçantes. Au niveau vasculaire, il n'existe pas d'événement cardiovasculaire de type IDM ou AVC et le risque CV est faible. Les EFV (Explorations Fonctionnelles Vasculaires) retrouvent une artériopathie typique du PXE avec une aorte non anévrysmale, des lésions calcifiées diffuses depuis l'AFS avec des sténoses à gauche. Les IPSc de 0.6 à droite et de 0.65 à gauche. Elle est traitée par un antiagrégant

plaquettaire de type Clopidogrel (PLAVIX) et une statine de type Pravastatine (VASTEN).

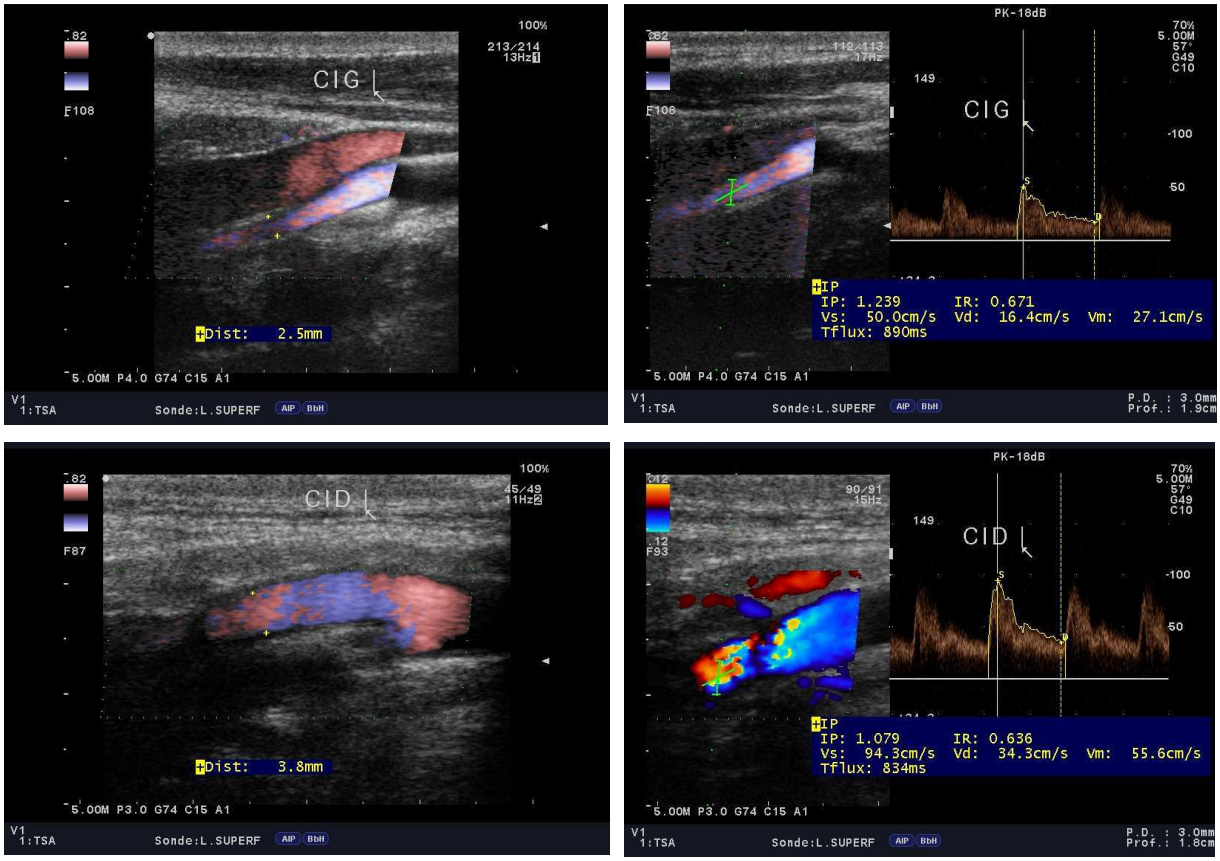


Figure 9 : Hypoplasie de la CIG sans retentissement hémodynamique d'aval. Bon calibre et bon flux de la CID.

Au niveau des TSA, on retrouve une hypoplasie carotidienne gauche, sans plaque d'athérome avec une compensation par le réseau vertébral. Les diamètres des carotides internes sont de 3,8mm pour la CID et de 2,5mm pour la CIG (Figure 9). Il existe au niveau de la CIG une sténose longue effilée partant progressivement du bulbe carotidien et s'étendant sur tout le trajet exocrânien sans accélération des vélocités et on objective une augmentation des index de résistances par rapport à la CID. Aussi, il est à noter une adaptation des vélocités au niveau de cette CIG totalement remodelée car il n'existe pas de dispersion spectrale, ni de phénomène d'aliasing au niveau du spectre des vitesses. Au niveau de la CID, bien que le diamètre soit encore dans les limites de la normale, une surcharge pariétale hypoéchogène est visible et son évolution sera surveillée. Le réseau vertébral compense parfaitement cette hypoplasie de la CIG car il existe une asymétrie de diamètres mais aussi des vélocités entre les artères V2G et

V2D. L'IRM cérébrale ne retrouve pas d'anomalie vasculaire intra-cérébrale ni d'anévrisme sur les artères de la base mais il existe un aspect grêle de la carotide interne gauche notamment au niveau du siphon carotidien.

- **Patient 3**

Madame SEM, âgée de 28 ans, d'origine marocaine, était hospitalisée en novembre 2011 dans le service de Dermatologie du CHU d'Angers pour bilan multidisciplinaire d'un PXE dans le cadre d'une découverte de la maladie chez deux membres de la fratrie. L'examen dermatologique retrouve des lésions caractéristiques de PXE, essentiellement limitées à un réseau micro-papuleux jaunâtre des emmanchures antérieures, les plis anté-cubitaux et à la face interne de la lèvre inférieure. L'examen ophtalmologique retrouve des stries angioïdes bilatérales menaçantes voisines de la macula à droite comme à gauche. Au niveau vasculaire, il n'y a jamais eu d'événement mais il existe des facteurs de risque pouvant majorer le phénotype avec un tabagisme actif à 10 cigarettes/jour et une obésité (IMC à 36). Les EFV retrouvent une artériopathie des membres inférieurs probablement mixte avec des IPSc de 0.83 à droite et de 0.75 à gauche. En écho-doppler, l'aorte est non anévrysmale et non calcifiée. Bons flux sur l'ensemble des axes s'amortissant en périphérie; les trois axes jambiers sont présents à droite mais non mesurables à gauche. On met en évidence une hypoplasie de la carotide interne gauche avec une sténose longue effilée sans accélération des vélocités.
Les diamètres des carotides internes sont de 2.2mm pour la CID et de 2,3mm pour la CIG. Il existe au niveau de la CID une sténose longue effilée à distance du bulbe carotidien et s'étendant sur tout le trajet exocrânien sans accélération des vélocités ni des index de résistance par rapport à la CID. Au niveau de la CID, on objective une augmentation des vélocités sans phénomène d'aliasing, ni de recouvrement spectrale pouvant faire évoquer une compensation par cette artère (Figure 10). L'IRM cérébrale est en attente.

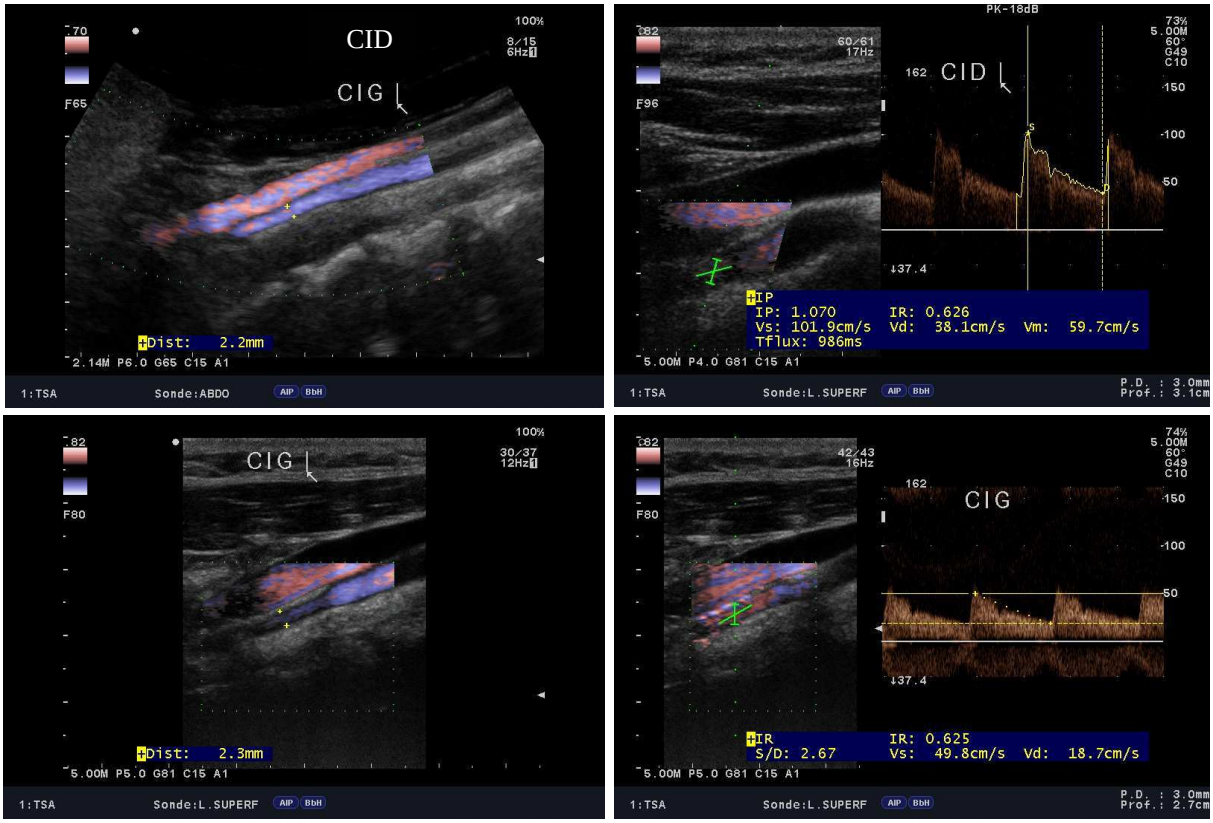


Figure 10 : Hypoplasie bilatérale de la CID et de la CIG sans retentissement hémodynamique d'aval

Patient 4

Madame KB, âgée de 34 ans, a été hospitalisée dans le service de Dermatologie du CHU d'ANGERS pour bilan multidisciplinaire standardisé de son pseudoxanthome élastique (PXE). C'est une patiente d'origine marocaine sans consanguinité connue, sœur de Madame SEM décrite précédemment. Le diagnostic de PXE a été posé en 2001 devant des lésions cutanées évocatrices et l'atteinte ophtalmologique est mise en évidence en 2003.

L'examen dermatologique retrouve des lésions cutanées de PXE caractéristiques au niveau des différentes faces du cou et de la nuque, des aisselles, des plis anté-cubitaux, des plis inguinaux, de la région péri-ombilicale, des creux poplités. Il existe également une atteinte de la lèvre inférieure. L'examen ophtalmologique retrouve des stries angioïdes bilatérales hyperfluorescentes voisines de la macula à droite comme à gauche, une discrète peau d'orange. Au niveau vasculaire, il y a eu une rupture d'anévrisme carotido-ophtalmique

gauche ayant nécessité en 2009 puis en 2010 des traitements endo-vasculaires et il existe un tabagisme actif à 15 cigarettes/jour.

Les EFV retrouvent des IPSc à 0.84 à droite et de 0.76 à gauche en faveur d'une artériopathie des membres inférieurs. En écho-doppler, l'aorte est non anévrysmale et peu calcifiée. Au niveau des TSA, il existe une hypoplasie de la carotide interne droite avec un flux de sub-occlusion (Figure 11). Les artères radiales sont également hypoplasiques avec une dominance cubitale bilatérale.

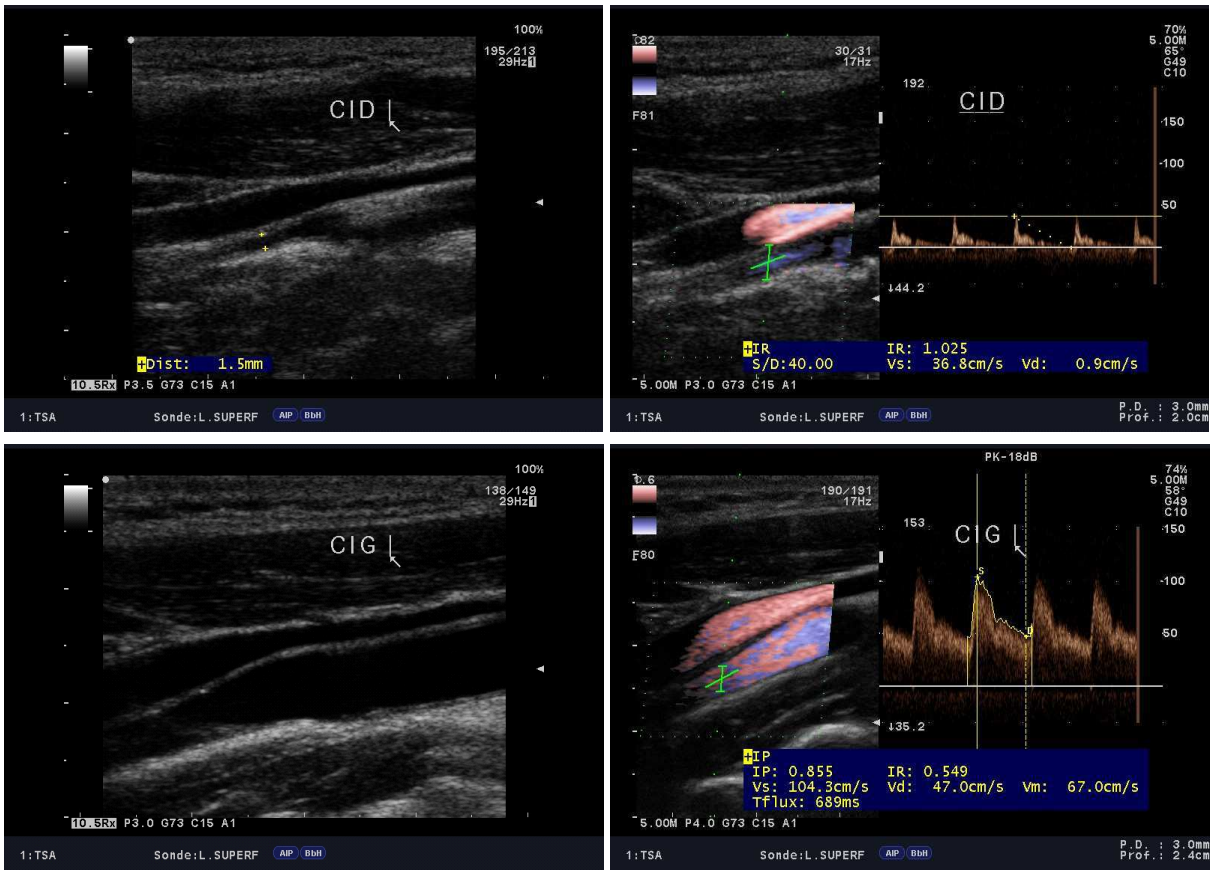


Figure 11 : Hypoplasie de la CID avec un flux de sub-occlusion**.** Bon calibre et bon flux de la CIG

Patient 5

Madame MD, âgée de 54 ans, d'origine caucasienne, a été hospitalisée dans le service de Dermatologie du CHU d'Angers en janvier 2012 pour bilan multidisciplinaire de son PXE devant des lésions cutanées caractéristiques et l'apparition de complications néo-vasculaires

de stries angioïdes à partir de l'âge de 30 ans.

L'examen dermatologique retrouve des lésions tout à fait caractéristiques de PXE sur les faces latérales du cou, les emmanchures antérieures, les creux axillaires, les plis antécubitaux, les plis inguinaux, les plis poplités et à la racine des cuisses. Les lésions sont importantes au niveau des différentes faces du cou ainsi qu'aux emmanchures. On note par ailleurs une atteinte de la partie basse du visage avec rides mandibulaires obliques profondes.

L'examen ophtalmologique objective une atteinte néo-vasculaire avec des stries angioïdes hyperfluorescentes responsables d'une cécité bilatérale.

Au niveau cardiovasculaire, Madame MD a déjà eu un infarctus du myocarde et un AVC ischémique sur probable sténose serrée de la CIG. Au niveau des facteurs de risque, on note un tabagisme actif avec persistance d'environ 5 cigarettes par jour, une HTA et une dyslipidémie bien contrôlées par le traitement médicamenteux associant un antiagrégant plaquettaire de type Clopidogrel (PLAVIX), une statine de type Rosuvastatine (CRESTOR) et un Bétabloquant de type Aténolol (TENORMINE).

Les EFV retrouvent une artériopathie des membres inférieurs avec des IPSc à 0,52 à droite et à 0,47 à gauche. L'aorte abdominale est non anévrismale mais il existe d'importantes calcifications pariétales. Les flux des axes distaux sont progressivement démodulés en rapport avec des lésions sténosantes des axes fémoraux superficiels mais ils restent perméables. Au niveau des TSA, on objective une sténose sévère de la CIG avec un aspect de sub-occlusion et une compensation par la vertébrale gauche ainsi que probablement par la CID. Le diamètre de la CIG est de 1,9mm avec un spectre à haute résistance et un flux diastolique rétrograde (Figure 12). Il existe un réseau de compensation par la CID qui présente un diamètre de 5mm avec un profil hémodynamique normal et la vertébrale gauche qui présente un diamètre de 4mm dans sa portion V3 et un profil hémodynamique normal.

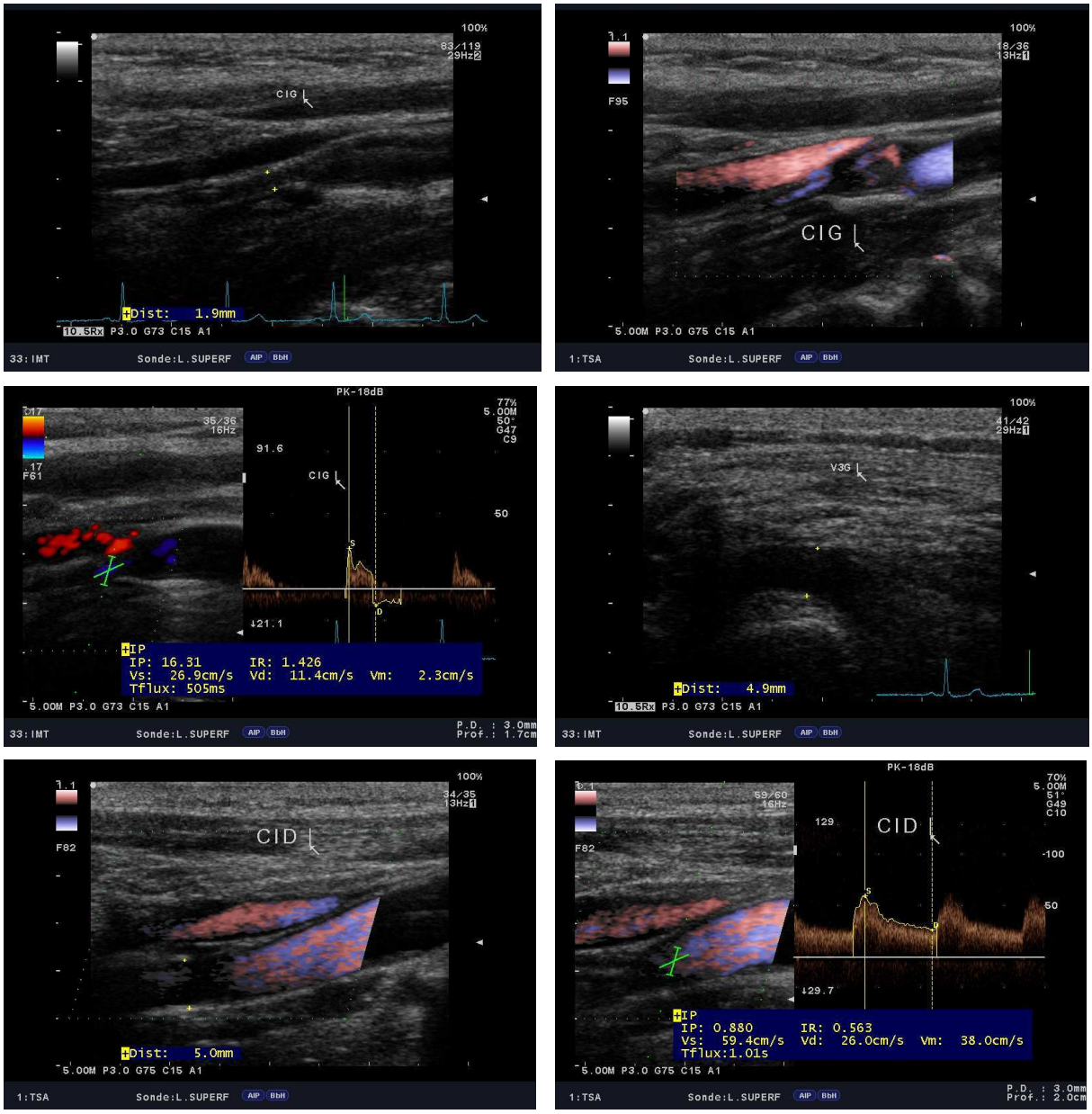


Figure 12 : Hypoplasie de la CIG avec un flux de sub-occlusion. Compensation par la CID et par la vertébrale gauche

L'écho-doppler trans-crânien a permis de montrer une bonne prise en charge de la cérébrale moyenne gauche par le système vertébrobasilaire avec une artère communicante postérieure volumineuse et de sens inversé. L'IRM cérébrale permet de retrouver une occlusion de la CIG avec un territoire cérébral moyen repris en charge essentiellement par l'artère basilaire et il a été découvert un anévrisme bilobé du siphon carotidien droit, de développement rétro carotidien mesurant plus de 10mm. Le risque de rupture anévrismale est corrélé à la taille de

l'anévrisme et de l'âge de la patiente avec un risque cumulatif de 0,5% par an. L'artériographie cérébrale permet de retrouver en plus un anévrisme carotido-communicante postérieur droit. L'attitude thérapeutique prise par les neuroradiologues consiste à une surveillance rapprochée et une optimisation des facteurs de risque vasculaire.

Patient 6

Monsieur LT, âgé de 38 ans, a été hospitalisé dans le service de Dermatologie du CHU d'Angers pour bilan multidisciplinaire de son PXE devant des lésions cutanées caractéristiques apparues depuis l'âge de 20ans.

L'examen dermatologique retrouve des lésions caractéristiques de PXE au niveau des faces latérales du cou, de la nuque, des creux axillaires (où elles sont étendues et pourraient faire discuter une chirurgie), des plis anté-cubitaux, des plis inguinaux, des plis poplités et à la face interne de la lèvre inférieure.

L'examen ophtalmologique retrouve stries angioïdes hyperfluorescentes bilatérales non voisines de la macula, à priori peu menaçantes dans l'immédiat et une absence de néovascularisation rétinienne. Au niveau cardiovasculaire, il n'existe pas d'événement cardiaque, ni cérébral et les facteurs de risque CV se limitent à un tabagisme et à une consommation sporadique de cannabis.

Les EFV retrouvent une artériopathie calcifiante typique du PXE au niveau des membres inférieurs avec des IPSC de repos normaux mais une claudication confirmée à l'épreuve de marche bien tolérée (PM > 1 km). Les artères jambières sont très calcifiées et grêles. L'aorte est non anévrismale et peu calcifiée. Au niveau des TSA, il existe une hypoplasie carotidienne bilatérale. Les diamètres carotidiens sont de 1,5mm pour la CIG et de 2,4mm pour la CID sans accélérations des vélocités, ni d'augmentation des index de résistances (Figure 13).

Il s'agit de sténoses longues, effilées sans retentissement hémodynamique d'aval. L'IRM

cérébrale permet de retrouver un aspect très grêle des deux carotides internes avec un réseau vertébral hypertrophié de compensation. La vascularisation intracrânienne est satisfaisante avec un polygone de Willis fonctionnelle notamment au niveau des communicantes postérieures. Il n'existe pas de lacune ischémique, ni d'ectasie artérielle.

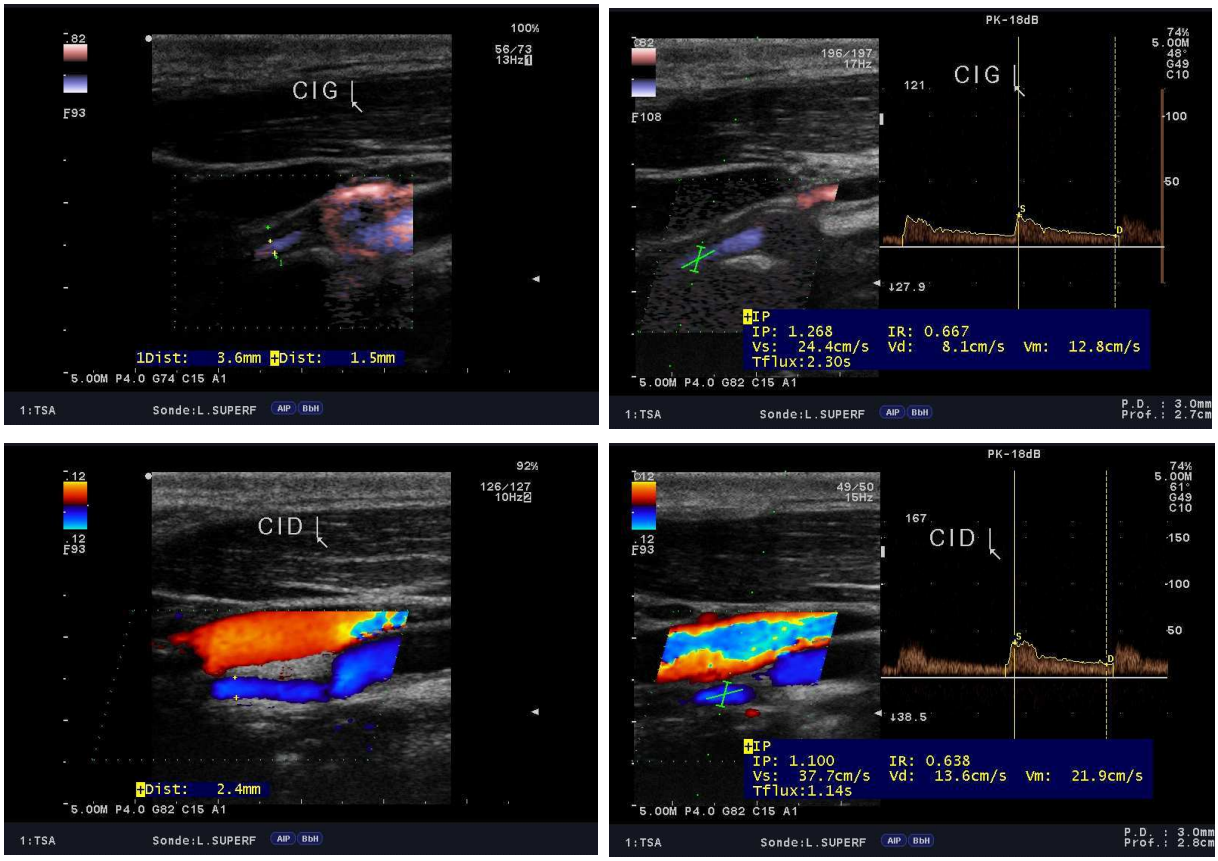


Figure 13 : Hypoplasie bilatérale de la CIG et de la CID sans retentissement hémodynamique d'aval.

Patient 7

Madame HS, âgée de 33ans, d'origine méditerranéenne, a été hospitalisée dans le service de Dermatologie du CHU d'Angers pour bilan multidisciplinaire d'un PXE devant la constatation de lésions cutanées évoluant depuis la petite enfance avec des lésions cervicales avant l'âge de 2 ans et extension aux grands plis à l'adolescence. L'examen dermatologique retrouve des lésions caractéristiques de PXE sur les différentes faces latérales, antérieure et postérieure du cou, une atteinte des grands plis axillaires, inguinaux, antécubitaux. L'élastorrhexie axillaire

est importante. L'examen ophtalmologique retrouve des stries angioïdes hyperfluorescentes non compliquées à droite comme à gauche. Au niveau vasculaire, il n'existe aucun événement CV et les facteurs de risque se limitent à un tabagisme actif à 10 paquets/années et un surpoids (IMC = 30). Les EFV retrouvent des IPSc de repos dans la limite de la normale. L'aorte est non anévrysmale et non athéromateuse. On objective des lésions calcifiées des fémorales superficielles bilatérales avec des flux cependant bien modulés et des axes distaux perméables calcifiés. Au niveau des TSA, les axes carotidiens sont libres avec une hypoplasie de la CID à 2,7mm de diamètre (Figure 14).

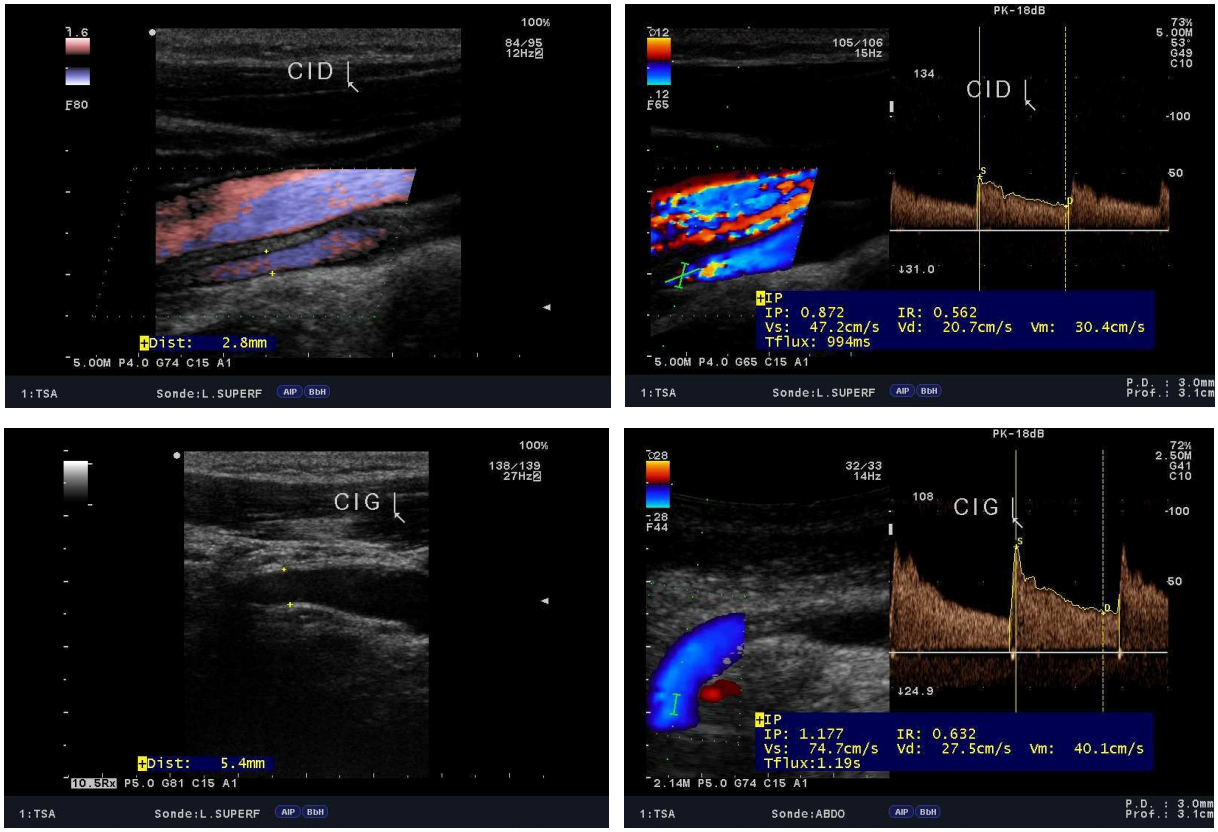


Figure 14 : Hypoplasie de la CID sans retentissement hémodynamique d'aval. Bon calibre et bon flux de la CIG.

L'IRM cérébrale permet de confirmer un aspect de sténose sévère de la carotide interne droite intra-caverneuse avec réseau de compensation au niveau de la communicante postérieure droite hypertrophiée et une vascularisation à rétro du réseau carotidien droit. Il n'existe pas de lacune ischémique, ni d'ectasie artérielle.

Patient 8

Madame KU, âgée de 38 ans, d'origine caucasienne, a été hospitalisée en novembre 2009 dans le service de Dermatologie du CHU d'Angers pour bilan multidisciplinaire de son PXE devant une atteinte coronarienne révélatrice avec dyspnée d'effort dès la petite enfance et ayant conduit à un double pontage veineux aorto-coronarien à l'âge de 11 ans. Apparition à l'adolescence des lésions cutanées caractéristiques.

L'examen dermatologique retrouve des lésions caractéristiques étendues de PXE sur les faces latérales du cou, les faces antérieures et postérieures du cou, les emmanchures antérieures, les creux axillaires, les plis antécubitaux, les plis inguinaux, les plis poplités ainsi que la racine des membres et la région ombilicale. Sur la face antérieure du cou et à la face interne des bras, les plaques de PXE sont le siège d'une inflammation granulomateuse centrifuge évoluant depuis plusieurs années et évoquant le diagnostic de granulome élastophagique. La perte d'élasticité cutanée est surtout sensible dans les creux axillaires et inguinaux.

L'examen ophtalmologique retrouve des stries angioïdes hypofluorescentes bilatérales à distance de la macula sans peau d'orange, ni de néo-vascularisation et non menaçantes.

Au niveau vasculaire, il existe une coronaropathie stable, des épisodes d'accidents ischémiques transitoires cérébraux à type d'amaurose fugace et médullaires postérieurs à type de quatre épisodes brefs de troubles proprioceptifs des deux membres inférieurs allant du pied jusqu'à la cuisse, sans paresthésies, ni douleurs. Il n'y pas de facteurs de risque CV.

Les EFV retrouvent des IPSc pathologiques des deux côtés au repos (0.63 à droite - 0.70 à gauche). L'aorte est non anévrysmale. Il existe une occlusion de l'artère iliaque primitive droite avec revascularisation de la fémorale commune droite par une artère obturatrice. L'artère iliaque primitive gauche est le siège de plusieurs sténoses avec démodulation distale. On retrouve une médiacalcose typique des troncs sous poplités et de la terminaison de la fémorale superficielle gauche. Au niveau des TSA, il existe des calcifications médiales

carotidiennes nettes au niveau des carotides communes. Il existe une hypoplasie carotidienne bilatérale avec un diamètre de 1,9mm au niveau de la CIG et de 2,3mm au niveau de la CID (Figure 15). En doppler trans-crânien il existe une asymétrie du flux sylvien droit (environ 40 - 50 %) par rapport au côté gauche, sans altération des résistances d'aval qui restent dans les limites physiologiques. Et il existe une nette suppléance des axes postérieurs vertébro-basilaires. Le cercle de Willis apparaît complet sur le plan anatomique.

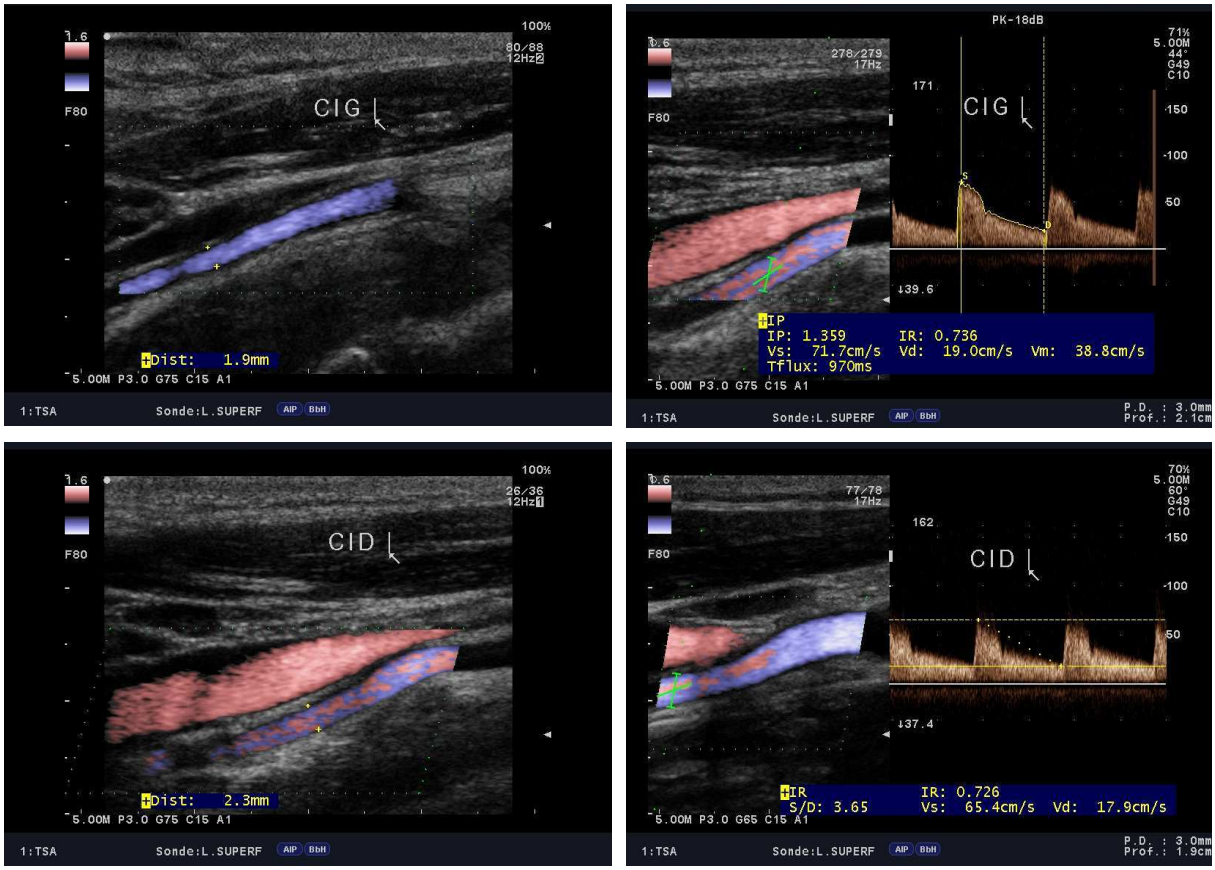


Figure 15 : Hypoplasie bilatérale de la CID et de la CIG associée à un Rete Mirabile

L'IRM cérébrale permet de mettre en évidence une malformation vasculaire rare à type de Rete Mirabile consistant en de nombreuses tortuosités des artères cervico-encéphaliques en particulier vertébrales, avec un aspect filiforme des artères carotides internes. En intracrânien, il existe une disparition des deux artères carotides internes dans leur portion intra-caverneuse, au profit de multiples petits vaisseaux serpigineux, les deux carotides supra-caverneuses reprenant un calibre régulier et une forme normale (Figure 16). Le système artériel postérieur

est très développé, à la fois en cervicale et en intracrânien, avec deux artères cérébrales postérieures et des artères communicantes postérieures de gros calibre assurant le réseau de suppléance ainsi que les anastomoses entre les carotides internes et externes via les artères maxillaires. Nous discuterons des mécanismes de cette malformation dans la partie "Discussion".



Figure 16 : Droite : Angio-MR des TSA montrant un aspect de Carotide Rete Mirabile avec hypoplasie bilatérale des CI. Gauche : IRM cérébrale en séquence TOF montrant l'absence des branches des CI intracaverneuses au profit d'un réseau artériel serpigineux.

Patient 9

Madame MV**,** âgée de 55 ans, caucasienne, a été hospitalisée en février 2009 dans le service de Dermatologie du CHU d'Angers pour bilan multidisciplinaire de son PXE.

Il s'agit d'une patiente originaire de Bretagne avec une consanguinité probable remontant à plusieurs générations (porteuse d'une mutation homozygote du gêne *ABCC6*). Le diagnostic de PXE a été fait vers l'âge de 25 ans, soit une quinzaine d'années après l'apparition des premières lésions cutanées cervicales évocatrices. L'élastorrhexie dermique a été confirmée histologiquement. Les lésions initiales étaient des papules discrètement érythémateuses évoluant vers la pigmentation. L'atteinte cutanée semble stable depuis une dizaine d'années,

comme cela est habituellement noté.

Sur le plan ophtalmologique, des complications sont survenues à l'âge de 50 ans sous la forme de métamorphopsies de l'oeil gauche ayant motivé un traitement chirurgical. Celui-ci n'a pas permis d'éviter l'évolution vers une cécité centrale en rapport avec les cicatrices dystrophiques rétiniennes. En juillet 2008, des métamorphopsies sont survenues au niveau de l'oeil droit ayant motivé deux injections d'AVASTIN.

L'examen ophtalmologique retrouve des stries angioïdes à droite surtout en aval de la papille avec un remaniement pigmentaire parapapillaire.

Les EFV retrouvent des IPSc pathologiques des deux côtés en faveur d'une artériopathie des membres inférieurs. L'écho-doppler artériel retrouve une aorte à paroi très calcifiée, des axes des membres inférieurs très calcifiés avec occlusion fémorale superficielle et collatéralité développée assurant une réinjection médiocre. Les flux distaux sont très amortis avec calcifications jambières étendues. Au niveau des TSA, la CIG est hypoplasique (2.1 mm) alors que la CID est normale (4.4 mm) (Figure 17). Les axes céphaliques sont perméables, non calcifiés.

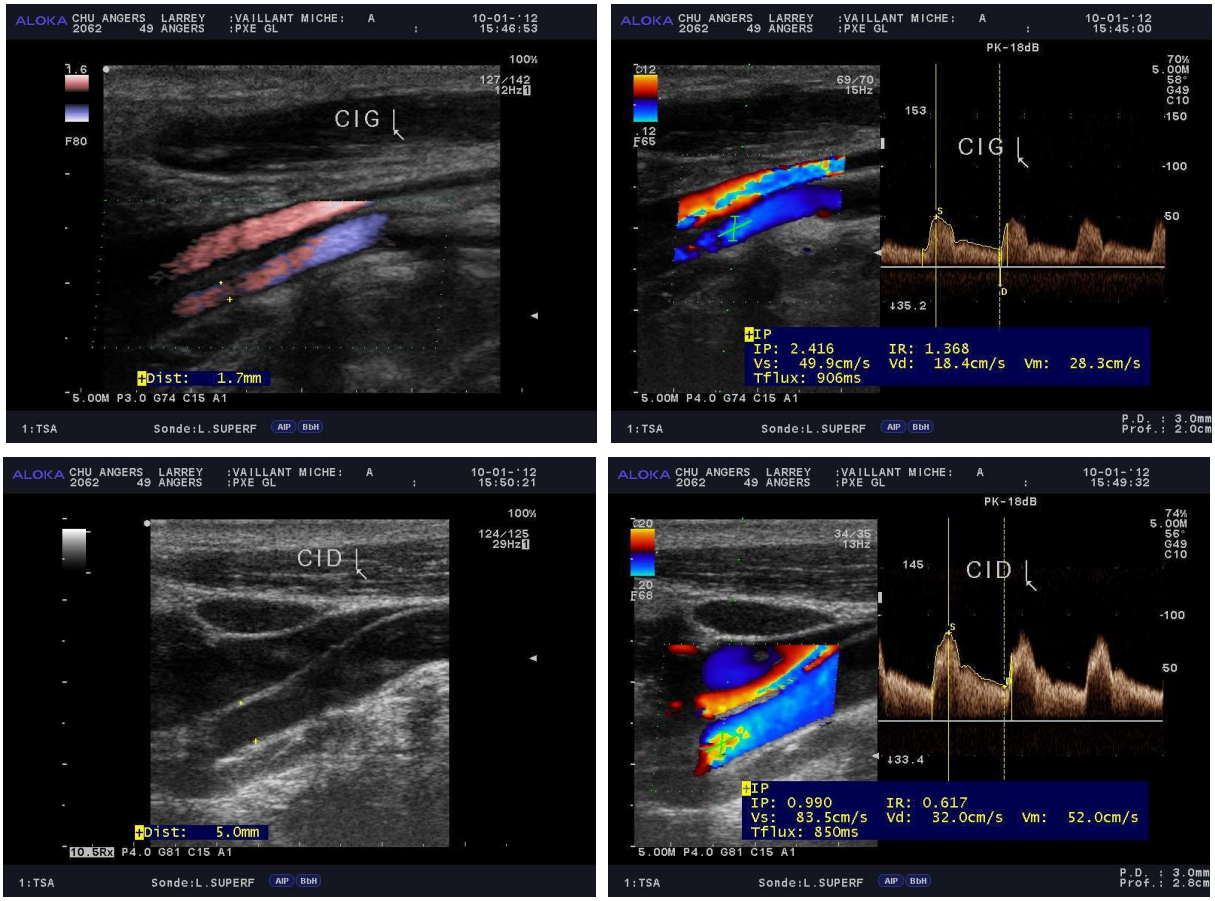


Figure 17 : Hypoplasie de la CIG sans retentissement hémodynamique d'aval. Bon calibre et bon flux de la CID.

Patient 10

Madame JG, âgée de 59 ans, a été hospitalisée dans le service de Dermatologie du CHU d'Angers pour bilan multidisciplinaire standardisé de son pseudoxanthome élastique (PXE).

Il s'agit d'une patiente caucasienne, sans consanguinité. Le diagnostic de PXE a été fait en 1994 alors qu'il existait des lésions évocatrices de PXE depuis l'âge de 24 ans environ. La maladie s'est compliquée de néo-vascularisation rétinienne bilatérale en 2009. L'examen dermatologique retrouve des lésions caractéristiques de PXE sur l'ensemble des zones bastions de la maladie à savoir les faces latérales du cou, les emmanchures antérieures, les creux axillaires, les plis antécubitaux, les plis inguinaux, les plis poplités et la racine des cuisses mais aussi des lésions à la face interne de la lèvre inférieure.

L'examen ophtalmologique retrouve des stries angioïdes hyperfluorescentes bilatérales et une

disparition de la peau d'orange.

Au niveau vasculaire, il existe un antécédent d'infarctus du myocarde, un pontage artériel fémoral profond gauche en 1992 et une hémorragie digestive en 1969.

Les EFV retrouvent un IPSc de 0.78 à droite et de 0.61 à gauche. L'écho-doppler retrouve une aorte abdominale fibrocalcique non anévrysmale. Les axes des membres inférieurs sont le siège d'un important remaniement mais de peu de calcifications. On objective une sténose longue et serrée des deux carotides internes qui restent perméables et sans accélération en faveur d'une hypoplasie bilatérale des carotides internes (Figure 18). Cet aspect est compensé par les artères vertébrales. Ils existent des calcifications hypertrophiques au niveau des fémorales communes et des calcifications plus discrètes évocatrices de PXE des autres axes des MI.

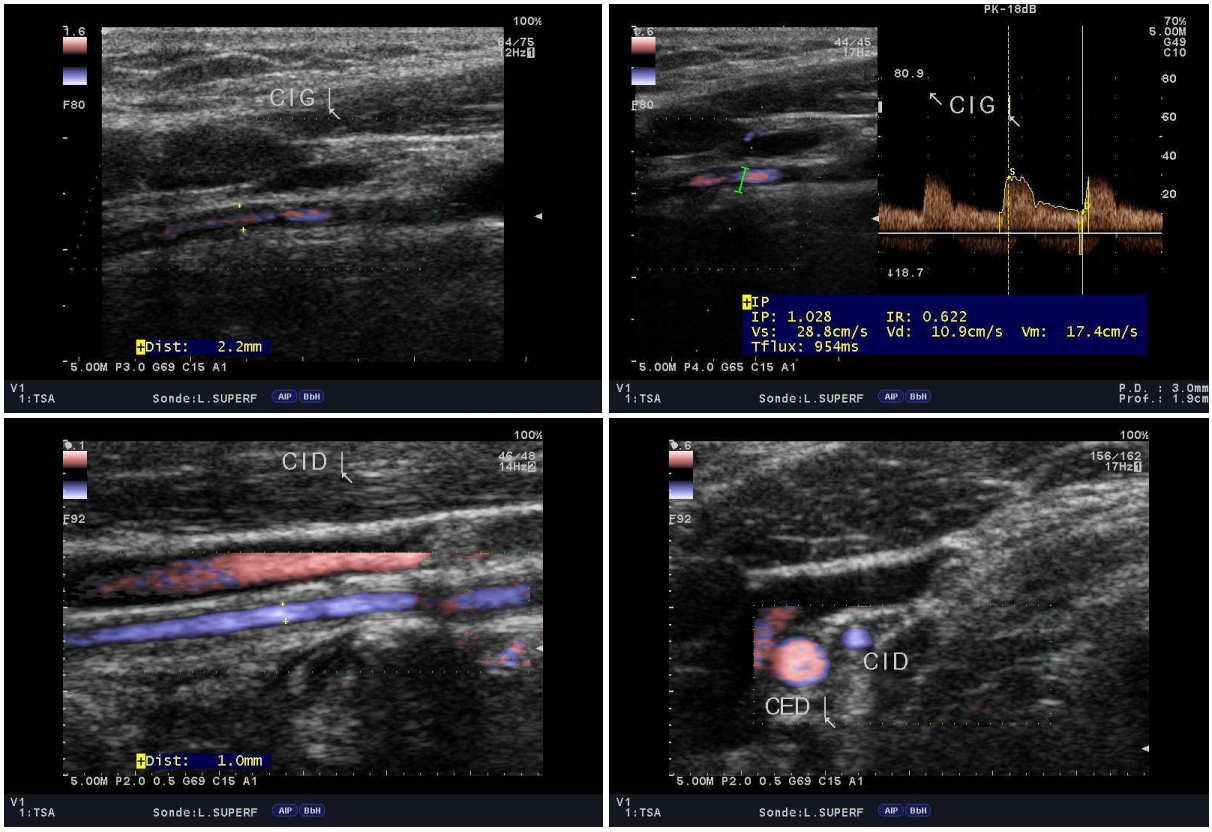


Figure 18 : Hypoplasie bilatérale de la CIG et de la CID sans retentissement hémodynamique d'aval. La CED apparaît augmentée de diamètre en rapport avec un phénomène de compensation.

Patient 11

Madame SB, âgée de 38 ans, a été revue dans le service de Dermatologie du CHU d'Angers pour le suivi de son pseudoxanthome élastique (PXE). Il s'agit d'une patiente caucasienne sans consanguinité familiale. Le diagnostic de PXE a été fait vers l'âge de 30 ans, plus de 10 ans environ après l'apparition des premières lésions cutanées cervicales. Une biopsie cutanée a été réalisée en 2002 sur une lésion cervicale. Après confirmation de l'élastorrhexie dermique, un examen ophtalmologique a été réalisé, qui a confirmé l'existence de stries angioïdes asymptomatiques. Des complications sont survenues sous la forme d'une néovascularisation choroïdienne gauche en décembre 2002 avec importante baisse d'acuité visuelle de l'œil gauche. L'examen dermatologique retrouve des lésions caractéristiques de PXE, inchangées. Elles siègent principalement sur les faces latérales du cou, les plis antécubitaux, la région ombilicale. Il existe par ailleurs une discrète accentuation des lésions à la partie inférieure du visage. L'examen ophtalmologique des stries angioïdes bilatérales. Au niveau vasculaire, il n'y a eu aucun événement cardiaque, ni cérébral et les facteurs de risque CV se limitent à un tabagisme actif à 5 cigarettes par jour. Les EFV retrouvent des IPSc < 0.71 à droite comme à gauche. L'écho-doppler artériel retrouve une aorte non anévrysmale avec quelques plaques calcifiées et une infiltration calcique prédominant au niveau des axes des membres inférieurs. Les flux restent corrects au repos jusqu'en distalité avec atteinte prédominante au niveau des tibiales postérieures. Au niveau carotidien, il existe une CID de diamètre 2.8 mm sans sténose apparente et sans retentissement hémodynamique en rapport avec hypoplasie carotidienne. Pas d'atteinte carotidienne significative (Figure 19).

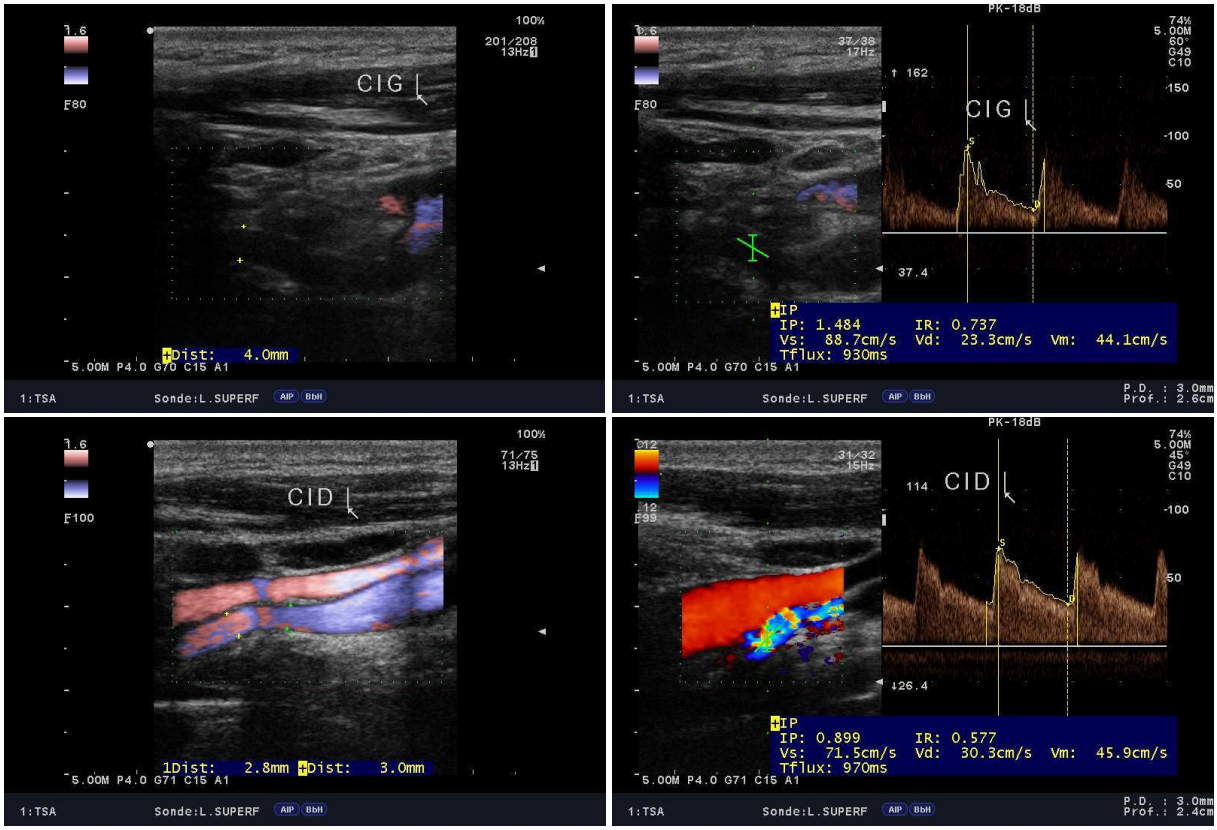


Figure 19 : Hypoplasie de la CID sans retentissement hémodynamique d'aval. Bon calibre et bon flux de le CIG.

Patient 12

Monsieur AG, 70 ans, a été hospitalisé dans le service de Dermatologie du CHU d'Angers en 2008 pour suivi multidisciplinaire standardisé de son pseudoxanthome élastique (PXE). Il s'agit d'un patient caucasien sans consanguinité familiale.

Le diagnostic de PXE a été difficile chez Monsieur AG, compte tenu de l'absence de lésion cutanée clinique et de l'extrême difficulté à mettre en évidence une élastorrhexie histologique dermique.

Toutefois, Monsieur AG est, comme sa soeur, porteur de 2 mutations du gêne *ABCC6*, ce qui emporte le diagnostic.

Le diagnostic de PXE a été posé en 1998, devant la constatation de stries angioïdes compliquées d'hémorragies rétiniennes bilatérales.

Au niveau vasculaire, Monsieur AG est à haut risque CV avec une HTA, une dyslipidémie

mixte et un diabète de type 2 insulino-réquérant.

Les EFV retrouvent des IPSc de 1,12 à droite et de 0.83 à gauche en faveur d'une artériopathie au membre inférieur gauche. L'écho-doppler artériel retrouve des flux artériels proximaux triphasiques avec plaques étagées prédominantes à gauche. Au niveau des TSA, il existe une sténose serrée et effilée de la CIG, sans accélération et sans retentissement hémodynamique d'aval (Figure 20).

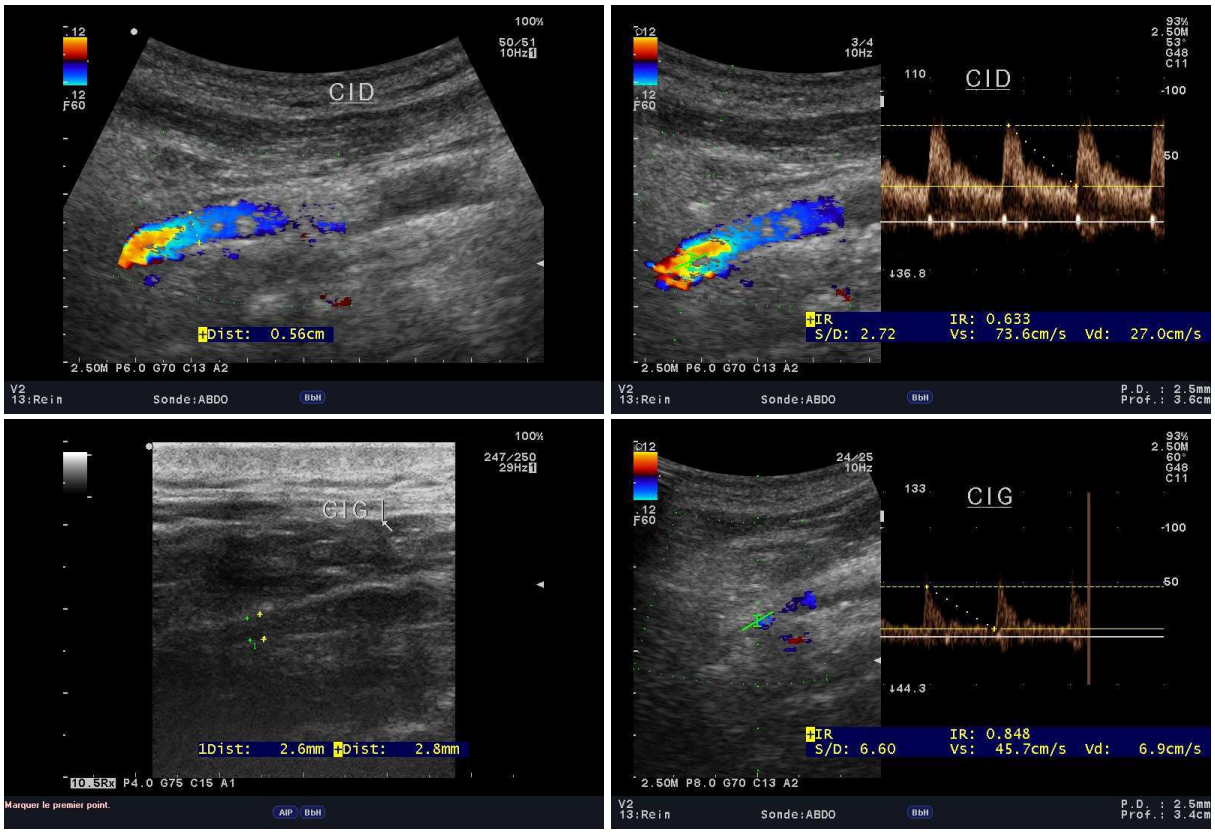


Figure 20 : Hypoplasie de la CIG sans retentissement hémodynamique mais augmentation de l'index de résistance. Bon calibre et bon flux de la CID controlatérale.

11.3.2. FACTEURS PREDICTIFS D'UNE HYPOPLASIE CAROTIDIENE

Les patients porteurs d'une hypoplasie de la carotide interne ont été appariés en âge et en sexe avec deux patients sans anomalie carotidienne présents dans la cohorte PXE (n=39). Aucune différence significative n'a été retrouvée en ce qui concerne l'IMC, la glycémie, le cholestérol total, HDL, LDL, les triglycérides, la pression artérielle systolique, la pression artérielle diastolique et la CRP ultra sensible (Tableau 9).

En analyse univariée, aucun FDRCV n'est associé de manière significative à cette hypoplasie même si le tabac est à la limite de la significativité (p=0.053) (Tableau 10).

Le diamètre de la carotide commune est corrélée au diamètre de la carotide interne (p= 0.0001) ainsi qu'à un IPSc pathologique (p=0.005). Ces résultats se retrouvent lorsqu'on applique le modèle de régression logistique (Figures 19 & 20).

Tableau 8 : Caractéristiques générales des patients PXE ayant une hypoplasie de la carotide interne

N° Patient	Sexe	Age	IMC	HTA	Dyslipidémie	Diabète	Tabac	IDM	AOMI	AVC	Antécédents Familiaux IDM/AVC/AOMI	CID	CIG	Anévrisme et Malformation
1	F	60	20,22	non	non	non	oui	non	oui	non	AOMI	Hypoplasique	Hypoplasique	non
2	F	36	19,1	non	non	non	non	non	oui	non	non	Normale	Hypoplasique	non
3	F	28	36	non	non	non	oui	non	oui	non	IDM	Hypoplasique	Hypoplasique	inconnue
4	F	34	24,22	non	non	non	oui	non	oui	oui	IDM	Hypoplasique	Normale	Carotido-ophtalmique gauche
5	F	54	23,01	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui	non	Normale	Hypoplasique	Siphon carotidien gauche
6	H	38	24	non	non	non	non	non	non	non	non	Hypoplasique	Hypoplasique	non
7	F	33	30,42	non	non	non	oui	non	non	non	non	Hypoplasique	Normale	inconnue
8	F	38	25,71	non	oui	non	non	non	oui	oui	AOMI	Hypoplasique	Hypoplasique	Rete Mirabile
9	F	55	20,7	non	non	non	non	non	oui	non	IDM	Normale	Hypoplasique	inconnue
10	F	59	23,44	oui	non	non	non	oui	oui	non	non	Hypoplasique	Hypoplasique	inconnue
11	F	38	26,17	non	non	non	oui	non	oui	non	non	Hypoplasique	Normale	inconnue
12	M	70	34,37	oui	oui	oui	non	oui	oui	non	non	Normale	Hypoplasique	inconnue

CID : Carotide interne Droite; CIG : Carotide interne Gauche; Hypoplasie : Diamètre artérielle ≤ 3mm

Tableau 9 : Caractéristiques des patients PXE ayant une hypoplasie de la carotide interne comparativement à un groupe de patients PXE sans hypoplasie apparié en âge et en sexe. Le diamètre de la carotide interne définissant l'hypoplasie est choisi à 3mm en rapport avec les données de la littérature.

	Patients PXE & CI<3mm					Patients PXE & CI>3mm					*p*
	n	Moy	ET	Min	Max	n	Moy	ET	Min	Max	
Age	12	46	14	28	70	39	51	15	20	77	0,257
IMC (Kg/m2)	12	26	5	19	36	39	26	6	17	40	0,9823
Glycémie (mmol/l)	8	5.70	1.48	4.40	8.70	33	5.24	1.04	3.60	8.20	0,5532
Cholesterol Total (mmol/l)	12	4.93	1.02	2.50	6.60	38	4.87	0.94	2.80	6.60	0,8824
HDL (mmol/l)	12	1.36	0.33	0.77	1.91	38	1.47	0.47	0.82	2.70	0,6577
LDL (mmol/l)	12	3.13	0.89	1.10	4.40	36	2.86	0.81	1.20	4.50	0,2626
Triglycérides (mmol/l)	12	1.07	0.39	0.59	1.86	37	1.28	0.65	0.37	3.38	0,4026
PAS (mmHg)	12	124	10	108	147	39	128	17	104	179	0,7305
PAD (mmHg)	11	70	5.83	61	78	38	76.5	12.18	52	113	0,1647
CRPus (mg/l)	10	1.8	3.2	0.1	10.7	30	2.9	5.3	0.1	26.8	0,3329

IMC : Index de Masse Corporelle, HDL : High Density Lipoprotein, LDL : Low Density Lipoprotein, PAS : Pression Artérielle Systolique, PAD : Presion Artérielle Diastolique, Moy : Moyenne, ET : Ecart Type

Tableau 10 : Caractéristiques des patients PXE ayant une hypoplasie de la CI comparativement aux patients PXE sans hypoplasie de la CI selon les FDRCV

FDRCV	PXE & CI<3mm (n=12)	PXE & CI>3mm (n=39)	*p*
HTA +	5,9%	29,4%	0,728
HTA -	17,6%	49,0%	
Dyslipidémie +	3,9%	25,5%	0,47
Dyslipidémie -	19,6%	51,0%	
Tabac +	11,8%	13,7%	0,053
Tabac -	11,8%	62,7%	
Diabète +	2,0%	3,9%	0,561
Diabète -	21,6%	72,5%	

Tableau 11 : Analyse univariée sur les paramètres morphologiques et hémodynamiques des axes carotidiens, de l'IPSc minimal et des scores calciques coronaire et des membres inférieurs chez les patients PXE ayant une hypoplasie carotidienne versus patients PXE sans anomalie

	Patients PXE & CI<3mm					Patients PXE & CI>3mm					*p*
	n	Moy	ET	Min	Max	n	Moy	ET	Min	Max	
ScoreCalciqueTotalAjusté	10	1.62	2.07	0	6.24	32	6.36	10.11	0	40.59	0,382
ScoreCalciqueTotal	10	2579.0	3286.8	0.0	9646.7	32	10329.1	17201.0	0.0	71730.4	0,2149
Score Agatston	7	55.44	126.19	0	340	20	207.66	344.91	0	1389	0,2235
IPSCminimal	12	0.70	0.15	0.47	0.95	39	0.87	0.21	0.39	1.23	0,005
Diametre CC Min	12	6.40	1.10	4.95	8.64	38	7.56	0.88	5.91	9.50	0,0023
Diametre CI Min	12	1.99	.69	1	3	39	4.41	.75	3.3	6.1	0,0001
Diametre CC Moy	12	6.38	0.85	5.47	8.64	38	7.56	0.88	5.91	9.50	0,0005
Diametre CI Moy	12	2.90	1.03	1.60	4.90	39	4.73	0.78	3.50	6.60	0,0001
Rapport Carotidien	12	0.86	0.36	0.24	1.68	39	0.99	0.39	0.51	2.72	0,3744
Index de Resistance CC Min	12	0.74	0.06	0.66	0.84	39	0.74	0.07	0.55	0.88	0,6487
Index de Resistance CC Max	12	0.82	0.07	0.75	1.00	39	0.79	0.07	0.67	1.00	0,1513
Index de Resistance CI Min	12	0.63	0.07	0.55	0.79	39	0.63	0.07	0.46	0.82	0,2477
Index de Resistance CI Max	12	0.72	0.12	0.60	1.00	39	0.68	0.06	0.56	0.84	0,1513

CC : Carotide Commune, CI : Carotide Interne, Moy : Moyenne, Et / Ecart Type, ScoreCalciqueTotalAjusté : Score calcique ajusté à la longueur du membre inférieur en mm, Score Agatson : Score calcique coronaire

Figure 19 : Relation entre les diamètres carotidiens commun et interne dans le PXE.

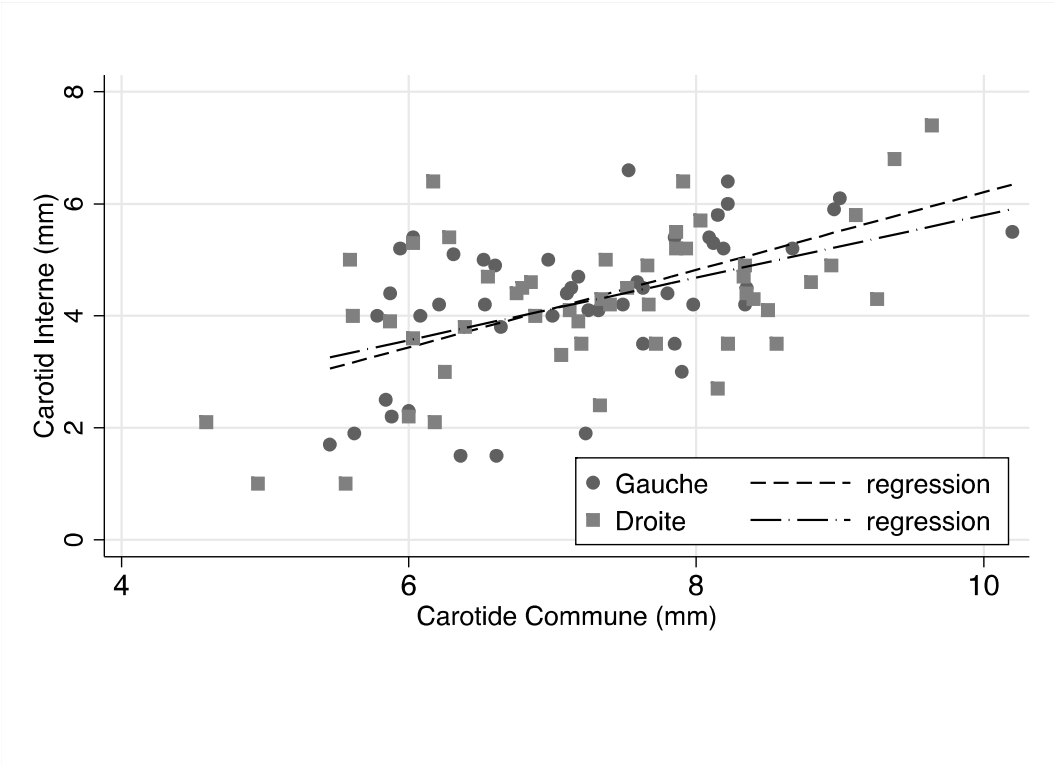
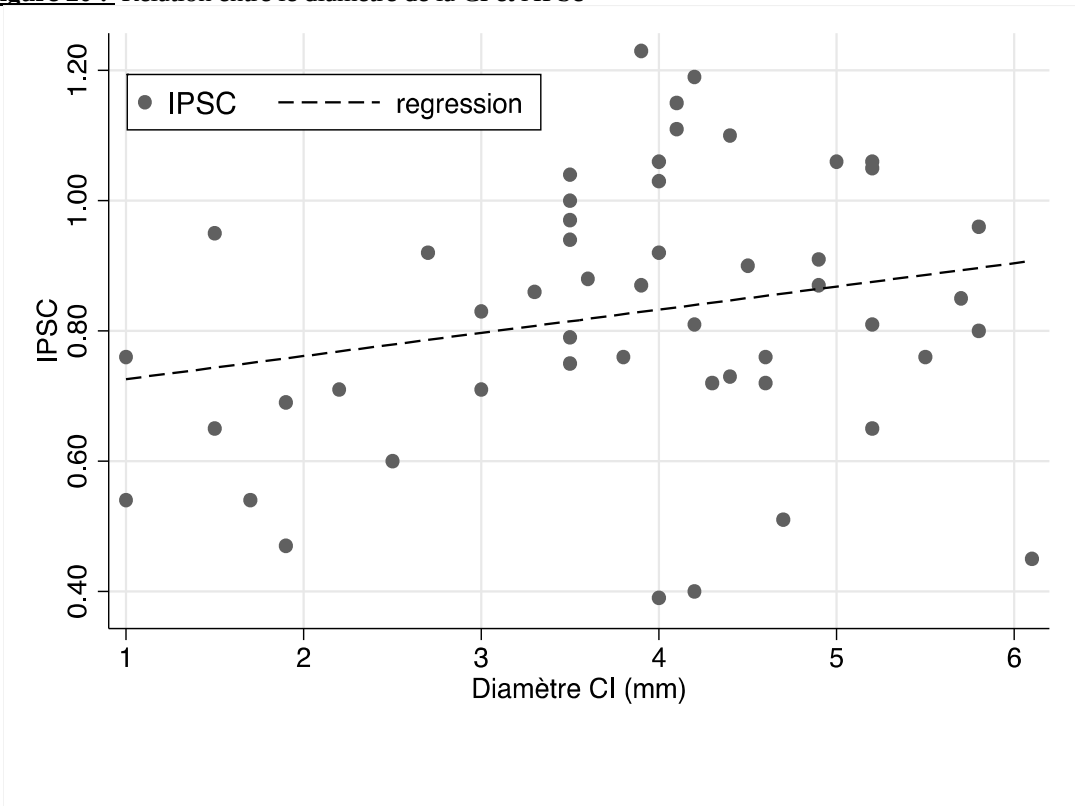


Figure 20 : Relation entre le diamètre de la CI et l'IPSc



12.DISCUSSION

Les objectifs de notre étude était de déterminer, rétrospectivement, la prévalence des atteintes cérébrovasculaires symptomatiques dans une cohorte de patients atteints d'un PXE authentique; puis de déterminer la prévalence et la nature des anomalies cérébrovasculaires chez les patients PXE, en particulier au niveau carotidien; et enfin de déterminer s'il existe des éléments prédictifs de ces anomalies ou d'un événement cérébrovasculaire.

Les principaux résultats montrent :

- Une prévalence de 9.5% d'AVC dans la cohorte des patients PXE
- Une prévalence de 10.5% d'hypoplasie carotidienne
- L'AVC survient à un âge plus jeune et l'HTA reste le principal facteur de risque expliquant la survenue d'un AVC, la présence d'un IPSc bas et d'un score calcique coronaire élevé majore ce risque.
- L'hypoplasie carotidienne n'est à priori pas prédictive du risque de survenu d'un AVC. Le diamètre de la carotide commune et l'IPSc pathologique sont associé à un diamètre de la carotide interne bas.

Sur la période de 2001 à 2014, 114 patients présentant un PXE ont été phénotypés et génotypés pour la majorité d'entre eux. L'atteinte artérielle des membres inférieurs a été très bien décrite dans la littérature, notamment par notre équipe avec des particularités comme un IPSc bas malgré une médiacalcose sévère et une compressibilité préservée des artères jambières, ce qui était inattendu. Il faut noter un bonne tolérance fonctionnelle clinique de l'ischémie des MI et la très rare (voire exceptionnelle) nécessité de revascularisation ou d'amputation (1);(50). L'atteinte cardiaque a été étudiée au sein de notre cohorte et en dépit de cas sporadiques dans la littérature, le PXE ne semble pas être associé à un risque de complications cardiaques particulières, en tout cas chez le patient adulte. En ce qui concerne

l'AVC, au cours d'un suivi de 14 ans, nous avons retrouvé au sein de notre cohorte, une prévalence de 9.65% d'AVC chez les patients PXE avec un âge moyen de 54 ans, ce qui est très proche des valeurs de de la cohorte allemande de Van den Berg dont la durée de suivi était de 5 ans. L'étude étude réalisée (53) à partir des données de cette cohorte allemande retrouvait chez 100 patients PXE, 7 AVC ischémiques dont la majorité étaient lacunaires (5/7). La moyenne d'âge de ces patients était de 53 ans et concernait 3 hommes et 4 femmes. L'un d'entre eux, un homme de 56 ans était hypertendu, 3 étaient tabagiques (1 homme de 51 ans, deux femmes de 59 et 38 ans), 2 avaient un antécédent d'IDM (1 homme de 58 ans et une femme de 61 ans) (Tableau 12). Aucun patient de cette cohorte n'avait présenté un AVC hémorragique et aucun anévrisme intracérébral n'avait été mis en évidence à l'imagerie.

Patient No.	Age[1]	Sex	Hemi-paresis	Hyper-tension	Cigarette smoking	Cardiac diseases	Peripheral vascular disease	Brain imaging
1	51	M	left	no	yes	no	no	CT: no abnormalities
2	59	F	right	no	yes	no	yes	MRI: MIVL bilateral
3	38	F	right	no	yes	no	no	CT: MIVL bilateral
4	58	M	left	no	no	ischaemia	yes	MRI: MIVL bilateral
5	61	F	left	no	no	ischaemia	yes	MRI: MIVL bilateral
6	56	M	right	yes	no	no	no	CT: MIVL bilateral
7	48	F	left	no	no	no	no	MRI: no abnormalities

MIVL = Multiple ischaemic vascular lesions.
Age at which stroke occurred.

Tableau 12 : Caractéristiques des patients PXE ayant fait un AVC dans la cohorte allemande de Van den Berg (53)

L'AVC est un événement de santé fréquent avec en France 130000 cas en 2010 (HAS). Elle représente la troisième cause de mortalité pour les hommes après les cancers et les cardiopathies ischémiques et la première pour les femmes avant les cardiopathies ischémiques et le cancer. En 2010, les maladies cérébrovasculaires ont été responsables de 32500 décès. L'âge moyen de survenue d'un AVC est de 73 ans dans la population générale (70 ans pour les hommes et 76 ans pour les femmes). La prévalence de l'AVC dans notre cohorte est environ 8 fois supérieure à celle de la population générale (9.65% versus 1.8%). L'HTA,

l'IMC et l'hypertriglycéridémie sont statistiquement associés à l'AVC chez les patients PXE bien qu'en analyse multivariée, cette association disparaisse, en dehors de l'HTA qui reste très proche de la significativité (p=.0.098; IC95% [-0.23. 2.74]). Dans la littérature, les AVC ischémiques survenant chez les PXE sont essentiellement représentés par les syndromes lacunaires liés à une maladie occlusive des petits vaisseaux avec l'HTA comme facteur aggravant et favorisant le risque de survenue d'un AVC (76);(77). Nos résultats confirment cela avec plus de 45% de patients ayant présenté un AVC lacunaire. Dans l'étude INTERSTROKE évaluant l'impact de 10 FDRCV sur le risque d'AVC, l'HTA représente le facteur le plus fortement associé au risque d'AVC avec un odd ratio de 34,6 % (30,4-39,1) (78). Il est intéressant de noter que les patients PXE qui n'ont pas fait d'AVC ne sont pas hypertendus. Si l'IMC et l'hypertriglycéridémie sont significativement associées au risque d'AVC en analyse univariée, cette association disparaît en analyse multivariée, notamment l'hypertriglycérédémie, probablement du fait d'un manque de puissance statistique. L'HTA est le principal facteur favorisant et aggravant dans le PXE.

Au niveau histologique, de rares études autopsiques ont montré une démyélinisation et un ramollissement de la substance blanche avec fragmentation de la limitante élastique interne et une calcification de la média des artérioles y pénétrant. L'examen histologique (Sevin et Letournel, 2014, soumis) du cerveau d'un patient de 65 ans décédé d'une hémorragie méningée au CHU de Nantes, dont le diagnostic de PXE a été porté à l'âge de 63 ans devant un syndrome extra-pyramidal, avec un déficit cognitif sévère, des stries angioïdes au fond d'œil, des papules jaunâtres dans les plis de flexion et la génétique en faveur d'une délétion hétérozygote du gène ABCC6 sur les exons 23 et 29, retrouve plusieurs infarctus lacunaires au niveau de la substance blanche avec des capillaires épais, une athéromatose sévère des artères cérébrales moyennes, une fragmentation et une forme irrégulière de la limitante élastique interne. Il n'a pas été observé d'anévrisme ni de calcification sur ces données

autopsiques. Ces anomalies ne sont pas cependant spécifiques du PXE et peuvent se rencontrer en cas d'athéromatose sévère. Les artères de petits et moyens calibres avaient une média épaisse avec de la hyalinose. La coloration de Von Kossa n'a pas révélé de calcification au niveau de ces artères. Ces lésions se rapprochent de celles observées habituellement dans l'hypertension artérielle, mais ce patient n'en avait pas et était à faible risque cardiovasculaire (45);(53). Ces résultats concorderaient également avec des résultats préliminaires issus de notre cohorte où nous avons montré que les patients PXE avaient un index de résistance cérébrovasculaire augmenté, indépendamment de la pression artérielle, suggérant que le déficit en *ABCC6* pourrait être associé aux altérations du tonus myogénique des vaisseaux cérébraux (1) comme cela a été également montré chez la souris KO *ABCC6* (79).

Nos résultats montrent également que ces patients avaient une prévalence plus importante d'AOMI avec un IPSc plus bas que chez les patients n'ayant pas fait d'AVC (p=0.0035). D'autre part, le score calcique coronaire des patients ayant fait un AVC est plus élevé que chez les patients n'en ayant pas présenté (p=0.045) mais notre effectif est faible. Le score calcique coronarien est un facteur de risque indépendant prédictif d'AVC à la fois chez les hommes et les femmes et pour la population < 65ans (80). Dans l'étude de Gronewold et al. (81), la présence de calcifications coronaires permet de passer d'un risque faible d'AVC à un risque intermédiaire selon l'équation de Framingham. Dans cette même étude, l'épaisseur intima-média carotidien (EIM) et l'IPSc étaient associés de manière indépendant à un risque plus élevé de faire un AVC. Ces résultats concordant permettent de montrer que la combinaison d'un IPSc bas et la présence de calcifications coronaires avaient la valeur prédictive positive la plus élevée et cela est retrouvé en ne considérant que l'IPSc (81).

12.1. ANOMALIES VASCULAIRES EXTRA-CRANIENNES AU COURS DU PXE

Dans notre cohorte, nous avons observé 3 malformations intracrâniennes dont seulement 2

étaient associées avec un AVC hémorragique, dont un lacunaire et l'autre en rapport avec une rupture d'un anévrisme carotido-ophtalmique gauche. La dernière malformation représente une malformation rare qu'est le rete mirabile.

Cette dernière est considérée comme le stade ultime des malformations et souvent associée à une hypoplasie ou une aplasie de la CI mais sa physiopathogénie reste inconnue. Elle est considérée comme une anomalie congénitale probablement en rapport avec une régression tardive de la CI induisant le développement d'un réseau collatéral. Une prédisposition génétique est suspectée quand à la forte prévalence de cette anomalie dans la population asiatique notamment japonaise (60);(59). Dans le PXE, cette anomalie reste intrigante. La fragmentation des fibres d'élastine est une anomalie histologique fréquemment retrouvée chez les patients PXE. L'élastine a un rôle structurel mais aussi un rôle de réseau de soutien pour les cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV). La fragmentation des fibres va entraîner une perte d'attache des CMLV et ces derniers vont passer d'un phénotype contractile à un phénotype sécrétoire et prolifératif (82). Ainsi, une prolifération des CMLV dans le sous-endothelium contribuerait à la maladie occlusive des petits vaisseaux. De plus, les études sur les souris KO en élastine ont permis de montrer que le remodelage artériel dans le but de normaliser les paramètres hémodynamiques et la structure de la paroi vasculaire intervient dans les derniers jours de gestation et persiste à l'âge adulte (83);(84). Il apparaît donc que le rete mirabile résulterait d'un mécanisme adaptatif aux anomalies structurales et aux propriétés biomécaniques de la paroi artérielle en rapport avec une fragmentation des fibres d'élastine qui commencerait à la fin de la gestation pour progresser lentement et persister à l'âge adulte (83);(84).

Nous avons également mis en évidence des anomalies de diamètre de la carotide interne principalement de type d'hypoplasie.

Cette observation est tout à fait nouvelle à notre connaissance car elle n'a jamais été rapportée

dans la littérature concernant le PXE. Cette hypoplasie est présente chez 12 patients de la cohorte avec une nette prédominance féminine, 5 sont bilatérales et 7 sont unilatérales avec une prévalence de 10.5% par rapport à aux diamètres des carotides internes normaux mesurés dans le groupe contrôle des patients PXE sans hypoplasie carotidienne. Cette dernière est définie par rapport aux données de la littérature concernant le diamètre moyen de la CI dans la population générale (75);(85). Elle est caractérisée par un réduction de calibre de la carotide post bulbaire, longue, effilée et régulière « en queue de radis », sans accélération localisée (rapport carotidien < 1) excluant une sténose hémodynamiquement significative. Cette caractéristique semble pathognomonique et à la différence des autres sténoses longues connues dans d'autres pathologies présentant des caractéristiques échographiques similaires à ce que l'on peut observer dans la maladie de Takayashu comme le "signe du macoroni" (86). Dans cette pathologie, la paroi artérielle est épaissie avec un remodelage hypotrophique et une média apparaissant hypoéchogène. Mais à la différence d'une artérite inflammatoire, nos patients n'ont pas de syndrome inflammatoire comme le témoigne les faibles taux de CRP ultra sensible. D'autre part, cette image peut également évoquer un mécanisme de dissection mais là aussi la symptomatologie clinique n'est pas en faveur dans la mesure où il n'y a pas de carotidodynie, de syndrome de Claude Bernard-Horner et à l'écho-doppler, on ne retrouve pas d'image de flap intimal ou un double chenal.

Une autre caractéristique en faveur d'un développement à bas bruit est représentée par l'absence d'accélération et le développement concomitant de réseaux de suppléance principalement vertébrale. Ceci pourrait expliquer l'absence d'accélération du fait d'une parfaite compensation par les suppléances associant une réduction du débit carotidien et une absence d'augmentation des index de résistance dans la carotide hypoplasique.

D'autre part, nous avons pu démontrer en analyse multivariée que le diamètre de la CI était corrélé au diamètre de la CC dans le groupe des patients PXE ayant une hypoplasie versus les

patients n'ayant pas d'hypoplasie (p=0.0023). Cela signifie donc que tout l'axe carotide commun et interne est touché par l'anomalie même si en écho-doppler cela n'est pas aussi évident que pour la CI. Cette réduction homogène du calibre carotidien est confirmée par l'existence d'une relation entre le diamètre de la CI et de la CC (Figure 19). Cette association n'a pas été examinée dans les études de Scheel et al. et Koskinen et al.(75);(85) et l'absence d'un groupe contrôle dans notre étude ne permet pas de confirmer que cette relation est spécifique du PXE. Par contre l'observation chez des patients jeunes, bien avant l'âge de l'artériosclérose permet d'exclure un mécanisme lié à cette dernière (vieillissement, HTA, diabète, inflammation chronique…).

Une autre donnée intéressante est que cette hypoplasie carotidienne était associée à une diminution de l'IPSc suggérant que cette anomalie dépasserait largement le territoire carotidien. En effet un des facteurs susceptible de modifier l'IPSc est représenté par le diamètre des artères de jambe (73). Le rôle d'une réduction du calibre des artères dans l'IPSc est à l'origine d'une controverse sur les valeurs seuils chez la femme. Le rôle de l'HTA dans la genèse de cette hypoplasie peu être discuté. Bien que le remodelage de l'artère dans l'HTA essentielle soit représenté par un remodelage hypertrophique sans réduction du calibre de la lumière, nous n'avons pas observé d'association avec l'HTA. La sévérité de l'IPSc est également dépendante de lésions oblitérantes qui réduisent la perfusion et la pression distale. Ceci supposerait que la sévérité de ces lésions obstructives proximales fémorales dont la nature n'est pas connue (1), est associée avec l'hypoplasie carotidienne.

De manière ultime on peut se poser la question du rôle de *ABCC6* dans l'embryogénèse vasculaire. L'absence d'imagerie scannographique des trous de la base ne nous permet pas de différencier une atteinte embryologique d'une atteinte acquise. Il n'est pas exclu que *ABCC6* interfère dans l'assemblage et à la réparation des fibres élastiques, d'autant que la carotide est principalement une artère élastique. Mais nous ne disposons pas de fragment histologique de

ces artères pour étayer notre hypothèse. Cela a déjà fait l'objet d'une étude chez la souris PXE et in vitro sur des fibroblastes de patients PXE. Une seule étude a été réalisée chez la souris C57BL/6. Comme rappelé précédemment, l'ARN messager (ARNm) d'*ABCC6* est abondamment présent dans les hépatocytes et les cellules tubulaires rénales (11, 43). Aussi, *ABCC6* pourrait transporter localement des substances nécessaires à l'assemblage et à la réparation des fibres élastiques. Dans ce cas, *ABCC6* doit être requis à différents stades dans le tissu élastique surtout lorsque de nombreuses quantités de tropoelastine sont synthétisées et les fibres élastiques assemblées dans la matrice extra-cellulaire. Dans les conditions physiologiques, l'élastine est synthétisée en quantité abondante par l'embryon, les tissus à croissance rapide et par les cellules dérivées de ces tissus (87). Puisqu'il est difficile d'obtenir des embryons humains et du tissu néonatal, Beck et al. ont étudié la présence de l'ARNm d'*ABCC6* et de la protéine dans les tissus embryonnaires issus de la souris C57BL/6 productrice d'élastine. Alors que les taux d'ARNm de tropoelastine augmentent pendant l'embryogénèse pour atteindre le pic maximal pendant la période néonatale, les taux d'ARNm d'*ABCC6* ainsi que ceux de la protéine sont constamment bas pendant l'embryogenèse et ils n'ont pas été détectés dans l'aorte et les artères qui sont les tissus vasculaires produisant des quantités importantes d'élastine. Cette étude avec ses limites notamment l'utilisation d'un modèle murin pour reproduire l'embryogenèse humaine, montre qu'*ABCC6* n'est pas un acteur requis pour l'assemblage des fibres élastiques dans les artères (5) mais probablement son rôle est important dans la maintenance et la réparation des fibres élastiques sur le long terme, expliquant aussi pourquoi les lésions du PXE apparaissent bien après la période néonatale et l'enfance. D'autre part, l'étude de Le Saux et al. a permis de montrer que la culture des fibroblastes des patients PXE mais aussi des CMLV et des fibroblastes de sujets sains en présence de sérum de patients PXE génère un dépôt d'agrégats de fibres élastiques. L'expression des gênes de la tropoelastine ainsi que d'autres gênes codant pour la génération

des fibres élastiques n'étaient pas modulés en présence de sérum de patients PXE. Ces résultats permettent de conclure que certains métabolites présents dans le sérum des patients PXE interfèrent avec l'assemblage des fibres élastiques in vitro et confirment bien que le PXE est une maladie métabolique avec des manifestations secondaires au niveau des tissus conjonctifs (8).

Enfin, il n'existe aucune association entre les FDRCV et la présence d'une hypoplasie carotidienne ce qui tendrait à confirmer que l'hypoplasie est spécifique du PXE.

Un fait important est qu'une hypoplasie n'augmente pas le risque d'AVC (p=0.669). Mais seul un suivi plus prolongé des patients permettra de mieux préciser ce risque.

13. LIMITES

Le caractère rétrospective et monocentrique de l'étude est la principale limitation, bien que les patients aient été inclus prospectivement. D'autre part, l'imagerie cérébrale est incomplète chez plusieurs patients ce qui limite nos hypothèses concernant le développement de l'hypoplasie : l'absence d'une IRM cérébrale systématique chez tous les patients de la cohorte afin de détecter des anomalies intracrâniennes asymptomatique est sous tendue par des question relevant de l'éthique, la nécessité d'un TDM afin d'évaluer les dimensions du canal carotidien, la mesure des diamètres des autres axes artériels à destinée cérébrale (artères vertébrales, carotidiens externes) et leurs données hémodynamiques dans le but d'évaluer le réseau de compensation. L'absence d'un groupe témoins des PXE est nécessaire pour évaluer l'impact du PXE sur la morphologie et l'hémodynamique cérébrale. Toutefois la similitude de nos observations par rapport à d'autres études pour ce qui concerne l'association entre IPSC, HTA et AVC laisse supposer que ces données ne sont pas spécifiques du PXE. En revanche l'association de l'AVC avec la calcification coronarienne nécessite d'être confirmée par un effectif plus important dans cette population mais nos résultats corrèlent avec les données de

la littérature sur la valeur prédictive positive élevée du score calcique coronaire et le risque d'AVC. De manière générale la puissance de l'étude est limitée par la rareté de ces patients, bien que notre cohorte soit une des plus grandes cohortes mondiales.

14.INTERETS MEDICAUX

Le contrôle optimal des FDRCV passe par des règles hygiéno-diététiques avec une alimentation de type méditerranéenne comme l'a montré les résultas de l'étude de Lyon (88); (89) et surtout encouragé la pratique de la marche à pied et toute activité permettant de stimuler l'angiogénèse au niveau des membres inférieurs. Au niveau thérapeutique, en prévention secondaire, la prescription d'une statine est justifiée comme pour les AVC classiques de part ses actions pléiotropes en plus de son action bénéfique sur la dyslipidémie. Ceci a été démontré dans les études et fait partie des recommandations de l'HAS également. Pour ce qui est du cas spécifique du PXE, une étude sur des souris PXE (*ABCC6* -/-) semble montrer un bénéfice de hautes doses d'atorvastatine sur la prévention des calcifications du tissu conjonctif, mais ceci n'a pas été vérifié chez les humains (90).

Les patients PXE présentant un syndrome métabolique doivent faire l'objet d'un contrôle optimale des FDRCV avec en priorité un traitement antihypertenseur avec une cible de PAS < 130mmHg et une PAD < 80mmHg en privilégiant la classe des IEC associé aux inhibiteurs calciques comme l'a montré l'étude ASCOT-CAFE (91).

En ce qui concerne le traitement antiagrégant, l'aspirine est à éviter chez ces patients dans la mesure où environ 19% des patients PXE développent une hémorragie digestive (53) mais cela n'est pas retrouvé dans notre cohorte. Il n'y a pas d'études chez les PXE permettant de justifier du bénéfice d'un traitement antiagrégant plaquettaire de même qu'il n'existe pas d'étude évaluant le risque d'hémorragie. Un traitement par inhibiteur de la voie de l'ADP, de type Clopidogrel serait probablement à privilégier mais la aussi, des études devront permettre

de conclure sachant qu'il existe un rationnel dans le PXE sur le transport des ectonucléotides comme l'adénosine (Cf Physiopathologie).

Enfin, un patient jeune ayant fait un AVC doit faire rechercher un PXE parmi les autres causes d'AVC du sujet jeune avec un fond d'œil, une cartographie vasculaire complète notamment un écho-doppler des TSA et une IRM cérébral avec séquence d'Angio-MR et un examen dermatologique.

Chez un patient chez qui on découvre une hypoplasie carotidienne avec une lésion similaire à celle que l'on a décrite doit faire rechercher un PXE et un tel patient doit bénéficier d'une IRM cérébrale à la recherche de malformations vasculaires, de lacunes ou encore de leucopathie.

15. CONCLUSIONS

Dans cette étude rétrospective monocentrique de 2000 à 2014, nous avons pu observer dans une cohorte de patient PXE :

- Une prévalence de 9.5% d'AVC essentiellement de mécanisme ischémique
- Un âge moyen de survenu de l'AVC à 54 ans. Le PXE est une cause d'AVC du sujet jeune.
- L'HTA est le facteur favorisant et aggravant le risque de survenue d'un.
- Les facteurs prédictifs d'un AVC sont équivalents à ceux qui sont retrouvés dans la littérature à savoir l'HTA, le score calcique et l'IPSc bas.
- Dans notre cohorte, ces patients ont tendance à avoir un syndrome métabolique en analyse univariée mais pas en analyse multivariée.
- Chez un patient ayant fait un AVC à un âge jeune, une recherche de PXE doit être faite notamment par un fond d'œil, un examen cutané et la recherche d'une hypoplasie carotidienne à l'écho-doppler.
- L'hypoplasie de la carotide interne à une prévalence de 10.5% au sein de notre

cohorte et il s'agit essentiellement des femmes.

- Cette anomalie n'est pas corrélée aux FDRCV classiques mais il est associé de manière statistique significative à un IPSc bas et à un diamètre de la CC bas.
- Devant la découverte d'une telle anomalie, la recherche d'un PXE s'impose car il s'agit d'une description princeps de ce type lésion. Une IRM cérébrale avec des séquences d'Angio-MR est nécessaire chez ces patients dans le but d'apprécier les anomalies intracrâniennes et d'avoir un examen de base pour le suivi.
- La présence d'un IPSc bas chez ces patients impose une surveillance rapprochée sur le plan cérébrovasculaire.

16.BIBLIOGRAPHIES

1. Leftheriotis G, Kauffenstein G, Hamel JF, Abraham P, Le Saux O, Willoteaux S, et al. The contribution of arterial calcification to peripheral arterial disease in pseudoxanthoma elasticum. PLoS One;9(5):e96003.

2. 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(1):175-82.

3. Le Saux O, Urban Z, Tschuch C, Csiszar K, Bacchelli B, Quaglino D, et al. Mutations in a gene encoding an ABC transporter cause pseudoxanthoma elasticum. Nat Genet 2000;25(2):223-7.

4. Bergen AA, Plomp AS, Schuurman EJ, Terry S, Breuning M, Dauwerse H, et al. Mutations in ABCC6 cause pseudoxanthoma elasticum. Nat Genet 2000;25(2):228-31.

5. Beck K, Dang K, Boyd CD. The tissue distribution of murine Abcc6 (Mrp6) during embryogenesis indicates that the presence of Abcc6 in elastic tissues is not required for elastic fiber assembly. J Mol Histol 2005;36(3):167-70.

6. Pfendner EG, Vanakker OM, Terry SF, Vourthis S, McAndrew PE, McClain MR, et al. Mutation detection in the ABCC6 gene and genotype-phenotype analysis in a large international case series affected by pseudoxanthoma elasticum. J Med Genet 2007;44(10):621-8.

7. Jiang Q, Endo M, Dibra F, Wang K, Uitto J. Pseudoxanthoma elasticum is a metabolic disease. J Invest Dermatol 2009;129(2):348-54.

8. 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 2006;126(7):1497-505.

9. Jiang Q, Li Q, Grand-Pierre AE, Schurgers LJ, Uitto J. Administration of vitamin K does not counteract the ectopic mineralization of connective tissues in Abcc6 (-/-) mice, a model for pseudoxanthoma elasticum. Cell Cycle;10(4):701-7.

10. 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 2005;42(12):881-92.

11. Uitto J, Li Q, Jiang Q. Pseudoxanthoma elasticum: molecular genetics and putative pathomechanisms. J Invest Dermatol;130(3):661-70.

12. Baccarani-Contri M, Bacchelli B, Boraldi F, Quaglino D, Taparelli F, Carnevali E, et al. Characterization of pseudoxanthoma elasticum-like lesions in the skin of patients with beta-thalassemia. J Am Acad Dermatol 2001;44(1):33-9.

13. Aessopos A, Farmakis D, Loukopoulos D. Elastic tissue abnormalities resembling pseudoxanthoma elasticum in beta thalassemia and the sickling syndromes. Blood 2002;99(1):30-5.

14. Hamlin N, Beck K, Bacchelli B, Cianciulli P, Pasquali-Ronchetti I, Le Saux O. Acquired Pseudoxanthoma elasticum-like syndrome in beta-thalassaemia patients. Br J Haematol 2003;122(5):852-4.

15. Le Boulanger G, Labreze C, Croue A, Schurgers LJ, Chassaing N, Wittkampf T, et al. An unusual severe vascular case of pseudoxanthoma elasticum presenting as generalized arterial calcification of infancy. Am J Med Genet A;152A(1):118-23.

16. Nitschke Y, Rutsch F. Generalized arterial calcification of infancy and pseudoxanthoma elasticum: two sides of the same coin. Front Genet;3:302.

17. Aherrahrou Z, Axtner SB, Kaczmarek PM, Jurat A, Korff S, Doehring LC, et al. A locus on chromosome 7 determines dramatic up-regulation of osteopontin in dystrophic cardiac calcification in mice. Am J Pathol 2004;164(4):1379-87.

18. Aherrahrou Z, Doehring LC, Ehlers EM, Liptau H, Depping R, Linsel-Nitschke P, et al. An alternative splice variant in Abcc6, the gene causing dystrophic calcification, leads to protein deficiency in C3H/He mice. J Biol Chem 2008;283(12):7608-15.

19. Meng H, Vera I, Che N, Wang X, Wang SS, Ingram-Drake L, et al. Identification of Abcc6 as the major causal gene for dystrophic cardiac calcification in mice through integrative genomics. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104(11):4530-5.

20. Ilias A, Urban Z, Seidl TL, Le Saux O, Sinko E, Boyd CD, et al. Loss of ATP-dependent transport activity in pseudoxanthoma elasticum-associated mutants of human ABCC6 (MRP6). J Biol Chem 2002;277(19):16860-7.

21. Belinsky MG, Chen ZS, Shchaveleva I, Zeng H, Kruh GD. Characterization of the drug resistance and transport properties of multidrug resistance protein 6 (MRP6, ABCC6). Cancer Res 2002;62(21):6172-7.

22. Hirohashi T, Suzuki H, Sugiyama Y. Characterization of the transport properties of cloned rat multidrug resistance-associated protein 3 (MRP3). J Biol Chem 1999;274(21):15181-5.

23. 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 (PXE). Biochim Biophys Acta 2000;1501(1):51-62.

24. Boraldi F, Quaglino D, Croce MA, Garcia Fernandez MI, Tiozzo R, Gheduzzi D, et al. Multidrug resistance protein-6 (MRP6) in human dermal fibroblasts. Comparison between cells from normal subjects and from Pseudoxanthoma elasticum patients. Matrix Biol 2003;22(6):491-500.

25. Garcia-Fernandez MI, Gheduzzi D, Boraldi F, Paolinelli CD, Sanchez P, Valdivielso P, et al. Parameters of oxidative stress are present in the circulation of PXE patients. Biochim Biophys Acta 2008;1782(7-8):474-81.

26. Gheduzzi D, Sammarco R, Quaglino D, Bercovitch L, Terry S, Taylor W, et al. Extracutaneous ultrastructural alterations in pseudoxanthoma elasticum. Ultrastruct Pathol 2003;27(6):375-84.

27. 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(3):121-6.

28. Passi A, Albertini R, Baccarani Contri M, de Luca G, de Paepe A, Pallavicini G, et al. Proteoglycan alterations in skin fibroblast cultures from patients affected with pseudoxanthoma elasticum. Cell Biochem Funct 1996;14(2):111-20.

29. Gotting C, Hendig D, Adam A, Schon S, Schulz V, Szliska C, et al. Elevated xylosyltransferase I activities in pseudoxanthoma elasticum (PXE) patients as a marker of stimulated proteoglycan biosynthesis. J Mol Med (Berl) 2005;83(12):984-92.

30. Le Saux O, Martin L, Aherrahrou Z, Leftheriotis G, Varadi A, Brampton CN. The molecular and physiological roles of ABCC6: more than meets the eye. Front Genet;3:289.

31. 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 2007;127(3):581-7.

32. 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;90(6):895-905.

33. Borst P, van de Wetering K, Schlingemann R. Does the absence of ABCC6 (multidrug resistance protein 6) in patients with Pseudoxanthoma elasticum prevent the liver from providing sufficient vitamin K to the periphery? Cell Cycle 2008;7(11):1575-9.

34. Brampton C, Yamaguchi Y, Vanakker O, Van Laer L, Chen LH, Thakore M, et al. Vitamin K does not prevent soft tissue mineralization in a mouse model of pseudoxanthoma elasticum. Cell Cycle;10(11):1810-20.

35. Gorgels TG, Waarsing JH, Herfs M, Versteeg D, Schoensiegel F, Sato T, et al. Vitamin K supplementation increases vitamin K tissue levels but fails to counteract ectopic calcification in a mouse model for pseudoxanthoma elasticum. J Mol Med (Berl);89(11):1125-35.

36. Fulop K, Jiang Q, Wetering KV, Pomozi V, Szabo PT, Aranyi T, et al. ABCC6 does not transport vitamin K3-glutathione conjugate from the liver: relevance to pathomechanisms of pseudoxanthoma elasticum. Biochem Biophys Res Commun;415(3):468-71.

37. Markello TC, Pak LK, St Hilaire C, Dorward H, Ziegler SG, Chen MY, et al. Vascular pathology of medial arterial calcifications in NT5E deficiency: implications for the role of adenosine in pseudoxanthoma elasticum. Mol Genet Metab;103(1):44-50.

38. Leftheriotis G, Vanakker O, Le Saux O, Martin L. Reply to the article of C. Markello et al. entitled "Vascular pathology of medial arterial calcifications in NT5E deficiency: Implications for the role of adenosine in pseudoxanthoma elasticum". Mol Genet Metab;103(2):199-200.

39. Szabo Z, Varadi A, Li Q, Uitto J. ABCC6 does not transport adenosine - relevance to pathomechanism of pseudoxanthoma elasticum. Mol Genet Metab;104(3):421; author reply 422.

40. Miglionico R, Armentano MF, Carmosino M, Salvia AM, Cuviello F, Bisaccia F, et al. Dysregulation of gene expression in ABCC6 knockdown HepG2 cells. Cell Mol Biol Lett.

41. Lebwohl M, Neldner K, Pope FM, De Paepe A, Christiano AM, Boyd CD, et al. Classification of pseudoxanthoma elasticum: report of a consensus conference. J Am Acad Dermatol 1994;30(1):103-7.

42. Plomp AS, Toonstra J, Bergen AA, van Dijk MR, de Jong PT. Proposal for updating the pseudoxanthoma elasticum classification system and a review of the clinical findings. Am J Med Genet A;152A(4):1049-58.

43. 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;155A(7):1517-26.

44. Pfendner EG, Uitto J, Gerard GF, Terry SF. Pseudoxanthoma elasticum: genetic diagnostic markers. Expert Opin Med Diagn 2008;2(1):63-79.

45. Perdu J. [Mendelian arterial diseases. Pseudoxanthoma elasticum, Ehlers-Danlos vascular syndrome, Rendu-Osler disease]. Arch Mal Coeur Vaiss 2003;96(11):1096-104.

46. Prunier F, Terrien G, Le Corre Y, Apana AL, Biere L, Kauffenstein G, et al. Pseudoxanthoma elasticum: cardiac findings in patients and Abcc6-deficient mouse model. PLoS One;8(7):e68700.

47. Biere L, Donal E, Terrien G, Furber A, Martin L, Prunier F. Left ventricular function in a large cohort of pseudoxanthoma elasticum patients. PLoS One;9(3):e90364.

48. 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;33(11):2646-52.

49. Leftheriotis G, Omarjee L, Le Saux O, Henrion D, Abraham P, Prunier F, et al. The vascular phenotype in Pseudoxanthoma elasticum and related disorders: contribution of a genetic disease to the understanding of vascular calcification. Front Genet;4:4.

50. Leftheriotis 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;54(5):1390-4.

51. Kariminejad A, Bozorgmehr B, Najafi A, Khoshaeen A, Ghalandari M, Najmabadi H, et al. Retinitis pigmentosa, cutis laxa, and pseudoxanthoma elasticum-like skin manifestations associated with GGCX mutations. J Invest Dermatol;134(9):2331-8.
52. Perdu J, Champion K, Emmerich J, Fiessinger JN. [Microvascular involvement in pseudoxanthoma elasticum. Capillaroscopic findings]. Presse Med 2004;33(8):518-21.

53. van den Berg JS, Hennekam RC, Cruysberg JR, Steijlen PM, Swart J, Tijmes N, et al. Prevalence of symptomatic intracranial aneurysm and ischaemic stroke in pseudoxanthoma elasticum. Cerebrovasc Dis 2000;10(4):315-9.

54. Wiebers DO. Unruptured intracranial aneurysms: natural history and clinical management. Update on the international study of unruptured intracranial aneurysms. Neuroimaging Clin N Am 2006;16(3):383-90, vii.
55. Schievink WI, Michels VV, Piepgras DG. Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders. A review. Stroke 1994;25(4):889-903.

56. Goto K. Involvement of central nervous system in pseudoxanthoma elasticum. Folia Psychiatr Neurol Jpn 1975;29(3):263-77.

57. Chalk JB, Patterson MC, Pender MP. An intracranial arteriovenous malformation and palatal myoclonus related to pseudoxanthoma elasticum. Aust N Z J Med 1989;19(2):141-3.

58. Araki Y, Imai S, Saitoh A, Ito T, Shimizu K, Yamada H. [A case of carotid rete mirabile associated with pseudoxanthoma elasticum: a case report]. No To Shinkei 1986;38(5):495-500.

59. Del Zotto E, Ritelli M, Pezzini A, Drera B, Gamba M, Giossi A, et al. Clinical, neuroradiological and molecular features of a patient affected by pseudoxhantoma elasticum associated to carotid rete mirabile: case report. Clin Neurol Neurosurg;114(6):758-61.

60. Vasseur M, Carsin-Nicol B, Ebran JM, Willoteaux S, Martin L, Leftheriotis G. Carotid rete mirabile and pseudoxanthoma elasticum: an accidental association? Eur J Vasc Endovasc Surg;42(3):292-4.

61. Kito K, Kobayashi N, Mori N, Kohno H. Ruptured aneurysm of the anterior spinal artery associated with pseudoxanthoma elasticum. Case report. J Neurosurg 1983;58(1):126-8.

62. Neldner KH. Pseudoxanthoma elasticum. Clin Dermatol 1988;6(1):1-159.

63. Sharma NG, Ghosh SK, Beohar PC, Gupta PS. Subarachnoid haemorrhage in pseudoxanthoma elasticum. Postgrad Med J 1974;50(590):774-6.

64. Connor PJ, Jr., Juergens JL, Perry HO, Hollenhorst RW, Edwards JE. Pseudoxanthoma elasticum and angioid streaks. A review of 106 cases. Am J Med 1961;30:537-43.

65. Bock A, Schwegler G. Intracerebral haemorrhage as first manifestation of pseudoxanthoma elasticum. Clin Neurol Neurosurg 2008;110(3):262-4.

66. Dalloz MA, Debs R, Bensa C, Alamowitch S. [White matter lesions leading to the diagnosis of pseudoxanthoma elasticum]. Rev Neurol (Paris);166(10):844-8.

67. Kumar GN, Ragi KV, Nair PS. Pseudoxanthoma elasticum with cerebrovascular accident. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2007;73(3):191-3.

68. Pavlovic AM, Zidverc-Trajkovic J, Milovic MM, Pavlovic DM, Jovanovic Z, Mijajlovic M, et al. Cerebral small vessel disease in pseudoxanthoma elasticum: three cases. Can J Neurol Sci 2005;32(1):115-8.

69. Gdynia HJ, Kuhnlein P, Ludolph AC, Huber R. Connective tissue disorders in dissections of the carotid or vertebral arteries. J Clin Neurosci 2008;15(5):489-94.

70. Kornet L, Bergen AA, Hoeks AP, Cleutjens JP, Oostra RJ, Daemen MJ, et al. In patients with pseudoxanthoma elasticum a thicker and more elastic carotid artery is associated with elastin fragmentation and proteoglycans accumulation. Ultrasound Med Biol 2004;30(8):1041-8.

71. Boutouyrie P, Germain DP, Tropeano AI, Laloux B, Carenzi F, Zidi M, et al. Compressibility of the carotid artery in patients with pseudoxanthoma elasticum. Hypertension 2001;38(5):1181-4.

72. Karakas M, Koenig W. CRP in cardiovascular disease. Herz 2009;34(8):607-13.

73. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation;126(24):2890-909.

74. van der Bijl N, de Bruin PW, Geleijns J, Bax JJ, Schuijf JD, de Roos A, et al. Assessment of coronary artery calcium by using volumetric 320-row multi-detector computed tomography: comparison of 0.5 mm with 3.0 mm slice reconstructions. Int J Cardiovasc Imaging;26(4):473-82.

75. Scheel P, Ruge C, Schoning M. Flow velocity and flow volume measurements in the extracranial carotid and vertebral arteries in healthy adults: reference data and the effects of age. Ultrasound Med Biol 2000;26(8):1261-6.

76. Mayer ME, Olin JW, Masaryk TJ, Kottke-Marchant K. Clinical pathological conference: a 51-year-old man with a history of stroke and red streaks in the legs. Cleve Clin J Med 1994;61(3):219-27.

77. Fasshauer K, Reimers CD, Gnau HJ, Strempel I, Rossberg C. Neurological complications of Gronblad-Strandberg syndrome. J Neurol 1984;231(5):250-2.

78. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet;376(9735):112-23.

79. Kauffenstein G, Pizard A, Le Corre Y, Vessieres 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;34(5):1045-56.

80. Hermann DM, Gronewold J, Lehmann N, Moebus S, Jockel KH, Bauer M, et al. Coronary artery calcification is an independent stroke predictor in the general population. Stroke;44(4):1008-13.

81. Gronewold J, Bauer M, Lehmann N, Mahabadi AA, Kalsch H, Weimar C, et al. Coronary artery calcification, intima-media thickness, and ankle-brachial index are complementary stroke predictors. Stroke;45(9):2702-9.

82. Lacolley P, Regnault V, Nicoletti A, Li Z, Michel JB. The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles. Cardiovasc Res;95(2):194-204.

83. Wagenseil JE, Ciliberto CH, Knutsen RH, Levy MA, Kovacs A, Mecham RP. Reduced vessel elasticity alters cardiovascular structure and function in newborn mice. Circ Res 2009;104(10):1217-24.

84. Wagenseil JE, Mecham RP. Vascular extracellular matrix and arterial mechanics. Physiol Rev 2009;89(3):957-89.

85. Koskinen SM, Soinne L, Valanne L, Silvennoinen H. The normal internal carotid artery: a computed tomography angiographic study. Neuroradiology;56(9):723-9.

86. Nicoletti G, Mannarella C, Nigro A, Sacco A, Olivieri I. The "Macaroni Sign" of Takayasu's arteritis. J Rheumatol 2009;36(9):2042-3.

87. Rosenbloom J, Abrams WR, Indik Z, Yeh H, Ornstein-Goldstein N, Bashir MM. Structure of the elastin gene. Ciba Found Symp 1995;192:59-74; discussion 74-80.

88. de Lorgeril M. Mediterranean diet and cardiovascular disease: historical perspective and latest evidence. Curr Atheroscler Rep;15(12):370.

89. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation 1999;99(6):779-85.

90. Guo H, Li Q, Chou DW, Uitto J. Atorvastatin counteracts aberrant soft tissue mineralization in a mouse model of pseudoxanthoma elasticum (Abcc6(-)/(-)). J Mol Med (Berl);91(10):1177-84.

91. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006;113(9):1213-25.

Introduction : Le Pseudoxanthome élastique (PXE) est une maladie génétique rare, autosomique récessive, caractérisée par un processus de fragmentation des fibres élastiques appelé élastorrhexie et de calcification tissulaire ectopique touchant principalement la peau, la rétine et le système vasculaire. Les manifestations cardiovasculaires comme l'artériopathie des membres inférieurs sont fréquentes dans le PXE et les manifestations cardiaques sont plus sporadiques. Les données de littérature concernant les manifestations cérébrovasculaires sont éparses et sont l'objet de "case report". Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer la prévalence d'accident vasculaire cérébral (AVC) symptomatique, la prévalence des anomalies artérielles extra-crâniennes et de déterminer les facteurs prédictifs pouvant expliquer ces manifestations. **Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique ayant eu lieu, de 2000 à 2014, au centre de consultation de référence du PXE au CHU d'Angers. Les patients avaient un âge moyen de (45 ± 17 years) et le diagnostic de PXE était basé sur les critères validés à savoir les signes cutanés typiques, une biospsie cutanée positive et la présence de stries angioïdes. Tous les patients ont reçu un cartographie vasculaire complète plus particulièrement une étude morphologique et hémodynamique des troncs supra-aortique et des artères des membres inférieurs. Aussi, les antécédents vasculaires personnels et familiaux ont été recherchés, de même que les facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV) et la mesure de la protéine de l'inflammation, la CRP ultra-sensible. **Résultats :** 9.65% des patients PXE ont eu un AVC durant la période de suivi. L'âge moyen de survenu était de (54±15ans) également réparti entre les hommes (n=5) et les femmes (n=6). L'hypertension artérielle (HTA) (p=0.006), l'index de pression systolique à la cheville (IPSc) (p=0.0035) et le score calcique coronaire (p=0.045) sont les facteurs prédictifs d'AVC chez les patients PXE et cela ne diffère pas de ce qui est retrouvé dans la population générale. D'autre part, 12 patients de la cohorte présentent une hypoplasie de la carotide interne définit par un diamètre <3mm. 3 d'entre eux ont présenté un AVC. Le risque de présenter un AVC chez ces patients avec hypoplasie carotidienne n'est pas significatif (p=0.669). Par contre, cette anomalie est associée à un IPSc bas (p=0.005) et à un diamètre carotidien commun plus petit (p=0.0001) et cela semble être pathognomonique du PXE. **Conclusion :** Le PXE, une maladie métabolique systémique est une cause d'AVC du sujet jeune. Les FDRCV comme l'HTA, un syndrome métabolique peuvent précipiter et aggraver le risque de présenter un AVC. L'hypoplasie de la carotide interne est une lésion découverte pour la première fois durant le suivi de cette cohorte et elle semble être pathognomonique du PXE. Cette malformation artérielle extra-crânienne doit faire rechercher un PXE et impose la réalisation d'une imagerie cérébrale à la recherche d'anomalies intra-crâniennes.

Mots clés : Pseudoxanthome Elastique, *ABCC6*, Hypoplasie carotidienne, AVC, IPSc, Facteurs de risque cardiovasculaire, Calcification, Elastopathie secondaire

---

Background: Pseudoxanthoma eslasticum (PXE) is an inherited metabolic disease characterized by elastic fiber fragmentation and calcification in the cutaneous, ophthalmologic, and vascular tissues. Cardiovascular manifestations such as peripheral arterial disease are frequent in PXE, cardiac involvement is more sporadic. Data about cerebrovascular manifestations are sparse in the literature. The purpose of this study was to investigate the prevalence of symptomatic stroke, the prevalence of extra-cranial cerebrovascular arteries abnormalities and to determine the predictive factors could explain those manifestations. **Methods:** This was a retrospective study, wich took place at the PXE Consultation Center, University Hospital of Angers from 2000 to 2014. The subjects were 114 patients (mean age, (45 ± 17 years)) with PXE clinically proven on the basis of established criteria (skin changes, angioid streaks, and skin biopsy). All patients received a complete vascular cartography by ultrasound and computed tomography (CT scan), particularly a morphologic and hemodynamic parameters' study of the cerebrovascular and lower limb arteries. Also, personnal and familial vascular history more particularly strokes were noted and all the classical cardiovascular disease's risk factors and ultra sensitive C–reactive protein were measured. **Results:** 9.65 percent of the PXE patients had a stroke during that time. The latter were younger than the general population: the average age was (54 ±15 years) evenly shared between male (n=5) and female (n=6). Hypertension (p=0.006), low ankle brachial index (ABI) (p=0.0035), coronary calcium score (p=0.045) could explain stroke risks as we can expect in the general population. Moreover, 12 patients had internal carotid hypoplasia defined by a diameter < 3mm. 3 of them had a stroke history. The risk to develop stroke is not significative in this particular patient according to our study (p=0.669). This carotid hypoplasia is associated to a low ABI (p=0.005) and to a lesser diameter of the common carotid artery (p=0.0001) and these to could be specific to PXE. **Conclusion:** PXE, a metabolic and secondary connective tissue disorder is a cause of stroke among young people. Cardiovascular risk factors such as hypertension, metabolic syndrome could precipitate and worsen the risk to develop stroke in PXE patients. Internal carotid hypoplasia has been discovered for the first time in PXE patients and it could be pathognomonic. This extra-cranial malformation discovery must trigger off PXE diagnostic among the patient and therefore afk for cerebral magnetic resonance (MRI).

Key Words : Pseudoxanthoma Elasticum, *ABCC6*, Internal Carotid Hypoplasia, Stroke, Ankle Brachial index, Cardiovascular risks factorsVascular Calcification, Connective tissue disorder