

Carotide *rete mirabile* et pseudoxanthome élastique, juste une coïncidence ?

Carotid rete mirabile in pseudoxanthoma elasticum, just a coincidence ?

JUVENÉ E.¹, LAUREYS M.² et POSTELMANS L.³

¹Service de Neuropédiatrie, HUDERF,

²Service de Radiologie et Imagerie médicale, CHU Brugmann,

³Service d'Ophthalmologie, CHU Brugmann, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Introduction : Le pseudoxanthome élastique (PXE) est une maladie rare du tissu conjonctif composant la peau, les yeux et le système cardiovasculaire. Cependant, peu d'études ont recherché des maladies vasculaires intracrâniennes ou des vaisseaux du cou chez les patients avec PXE. Nous avons donc voulu chercher des anomalies vasculaires cérébrales et des vaisseaux du cou chez des patients avec PXE et/ou stries angioïdes (atteinte oculaire très fréquemment associée au PXE) au fond d'œil.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une étude de type série de cas, prospective et rétrospective, chez des patients avec PXE et/ou stries angioïdes au fond d'œil. Ces patients ont respectivement bénéficié d'une nouvelle résonance magnétique (IRM) ou de la relecture d'une ancienne imagerie.

Résultats : Parmi les 23 patients inclus (14 prospectifs et 9 rétrospectifs), nous avons identifié deux patients présentant à la fois une carotide *rete mirabile* (CRM) et un PXE.

Conclusion : L'association entre ces deux pathologies rares, PXE et CRM, ne semble pas être juste une coïncidence.

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 263-271

Doi : 10.30637/2020.20-004

ABSTRACT

Introduction : Pseudoxanthoma elasticum (PXE) is a rare disease of the connective tissue in the skin, the eyes and the cardiovascular system. A study to search for abnormal cerebral vascular pathway in patients with Pseudoxanthoma elasticum (PXE) and/or angioïd streaks (ocular lesions mostly described in PXE) was performed.

Patients and Methods: We investigated, through a prospective and a retrospective cases series in patients with PXE and/or angioïd streaks who respectively performed magnetic resonance imaging (MRI) or whose previous neurological imaging was read a second time.

Results: We identified two patients with carotid rete mirabile and PXE. One in each group of 14 prospective and 9 retrospective patients with angioïd streaks.

Conclusion : The association between these two rare diseases, PXE and CRM, is probably not just a coincidence.

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 263-271

Doi : 10.30637/2020.20-004

Key words : carotid rete mirabile (CRM), pseudoxanthoma elasticum (PXE), angioïd streaks, MRI, cerebrovascular disease, vascular diseases, stroke, central nervous system vascular malformations, carotid arteries

INTRODUCTION

Le pseudoxanthome élastique (PXE) est une maladie multisystémique héréditaire rare (1:25.000 - 1:100.000) à transmission autosomique récessive. Il est principalement lié à des atteintes du gène *ABCC6* et consiste en la minéralisation ectopique et en la fragmentation des fibres élastiques du tissu conjonctif¹⁻³. Le PXE est caractérisé par une importante hétérogénéité clinique et sa physiopathologie reste encore incomplètement élucidée. Il se manifeste principalement au niveau de la peau, des yeux et du système cardiovasculaire, trois tissus qu'il peut affecter différemment^{2,4,5}. Sa caractéristique presque pathognomonique est la présence de papules cutanées, isolées ou confluentes en placard, jaunâtres et situées dans les zones de flexion. Leur examen histopathologique, sur biopsie cutanée, révèle des calcifications des fibres élastiques fragmentées au sein du derme moyen. L'examen du fond d'œil des patients atteints peut montrer diverses lésions telles que la « peau d'orange » et les stries angioïdes mais aussi des lésions de type corps cristallins ou « comètes »¹⁻⁴. La peau d'orange consiste en de petites irrégularités pigmentaires, d'apparence jaune, de l'épithélium pigmentaire rétinien et localisées en temporal de la macula. Pouvant précéder les stries angioïdes de plusieurs années, elle ne semble pas avoir d'effet sur la fonction ou le métabolisme des photorécepteurs sus-jacents^{2,6,7}. Les stries angioïdes sont des ruptures d'une membrane de Bruch anormalement calcifiée et épaissie. Elles peuvent conduire ultérieurement à une néovascularisation choroïdienne (NVC) et subséquemment au développement de cicatrices maculaires disciformes avec pour conséquence le développement d'une cécité. Si elles sont majoritairement rapportées en association avec le PXE (59-87 %), des stries angioïdes peuvent également être retrouvées chez des patients souffrant d'autres maladies du tissu conjonctif telles que les syndromes d'Ehlers-Danlos et de Marfan, dans la maladie de Paget mais également moins fréquemment chez des patients atteints d'hémoglobinoopathies comme la drépanocytose et la thalassémie^{2,6,7}. Autre manifestation oculaire, les lésions de type corps cristallins ou « comètes » sont des atrophies chorioretiniennes focales situées en moyenne périphérie ou au pôle postérieur, pouvant présenter un halo d'hyperplasie pigmentaire et se prolonger d'une atrophie localisée, dirigée vers le pôle postérieur et formant une « queue de comète »^{2,6,7}. Enfin, les manifestations cardiovasculaires décrites dans le PXE sont surtout des calcifications athérosclérotiques des parois vasculaires pouvant se compliquer d'une claudication intermittente, de l'hypertension artérielle, des hémorragies gastro-intestinales et des atteintes cardiaques telles que des atteintes des artères coronaires avec de l'angor et des infarctus du myocarde avant l'âge de 55 ans^{3,4}. Le mécanisme des hémorragies gastro-intestinales, actuellement toujours supposé, consisterait en la rupture de la paroi de malformations artérielles sous muqueuses calcifiées et fragilisées^{2,3}. En outre, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques sont surreprésentés parmi ces patients en dessous de 65 ans avec un risque relatif de 3,6 (intervalle de

confiance à 95 % 3,3 - 4,0)⁹⁻¹¹. Par ailleurs, quelques études ont suggéré la possibilité d'une association entre certaines atteintes héréditaires dont le PXE et des malformations intracrâniennes telles que des anévrismes⁸⁻¹⁰. Cependant, si le suivi actuellement proposé chez les patients avec PXE comprend des examens dermatologique, ophtalmologique et cardiovasculaire réguliers, il ne propose aucune investigation de la vascularisation cérébrale et des vaisseaux du cou¹⁰.

La carotide *rete mirabile* (CRM), physiologique chez certains mammifères ayant un polygone de Willis incomplet, est une anomalie cérébrovasculaire rare chez l'homme. Elle est caractérisée par une collatéralisation entre la partie caveuse de la carotide interne et la carotide externe¹¹⁻¹³. Cette anomalie, habituellement d'origine embryonnaire, peut être accompagnée d'une hypoplasie jusqu'à une aplasie complète de la carotide interne (à ne pas confondre avec une agénésie par manque de son précurseur). Plus fréquente chez les patients asiatiques, la CRM peut être tout à fait asymptomatique, tout comme s'exprimer via une symptomatologie variée allant jusqu'à l'hémorragie intracérébrale¹³.

Dans cette étude, nous nous sommes proposés d'analyser prospectivement et rétrospectivement une cohorte de patients avec PXE et/ou stries angioïdes (atteinte oculaire très fréquemment associée au PXE) au fond d'œil à la recherche d'anomalies cérébrovasculaires comme la CRM.

MATERIEL ET METHODE

Les bases de données de patients examinés dans les Départements d'Ophtalmologie, de Dermatologie et de Génétique des CHU Brugmann, CHU Saint-Pierre et de l'Hôpital Erasme (Université libre de Bruxelles) ont été passées en revue depuis la date de leur création jusqu'en mai 2014.

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient :

- un diagnostic de PXE basé sur la présence d'une atteinte cutanée prouvée par histopathologie sur biopsie cutanée, avec ou sans mutation génétique prouvée et d'une atteinte rétinienne compatible (« peau d'orange », stries angioïdes, ...) ou
- la présence de stries angioïdes au fond d'œil, en dehors d'un diagnostic confirmé de PXE, établie cliniquement et sur base de l'imagerie rétinienne par un spécialiste de la rétine.

Les patients répondant aux critères d'inclusion étaient divisés en deux cohortes. Le groupe prospectif incluait les patients ayant accepté de passer les différents examens proposés (cf. *infra*). Le groupe rétrospectif incluait les patients ayant précédemment bénéficié d'une imagerie des vaisseaux cérébraux et du cou disponible à la révision (imagerie par résonance magnétique, IRM ou *Computed Tomography Scanner*, CT-Scanner) mais étant perdus de vue ou ayant refusé de passer de nouveaux examens tout en acceptant l'analyse de leurs précédentes données.

La partie prospective de l'étude a reçu l'approbation des Comités d'Ethique médicaux des trois hôpitaux

concernés et la rétrospective a été notifiée à la Commission belge pour la protection de la vie privée. Les données ont été complètement anonymisées avant l'analyse.

Les informations collectées chez tous les patients étaient : âge, sexe, diagnostic avéré de PXE, biopsie cutanée, mutation génétique prouvée, âge du diagnostic du PXE ou des stries angioïdes, caractéristiques de l'atteinte oculaire, caractéristiques de l'atteinte cutanée, ancienne imagerie vasculaire cérébrale et des vaisseaux du cou (IRM ou CT-Scanner), atteinte neurologique cérébrale, maladie cardiovasculaire, facteur de risque cardiovasculaire, hémorragie gastro-intestinale, évènement thrombotique, stries angioïdes liées à une étiologie autre qu'un PXE, maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires chez un ou plusieurs membres de la famille au premier degré avant l'âge de 65 ans.

Dans la cohorte prospective, les patients bénéficiaient d'un examen ophtalmologique (avec acuité visuelle) ainsi que de photographies infrarouges, par autofluorescence et couleurs du fond d'œil. Une angio-IRM cérébrale et des vaisseaux du cou était également réalisée, sans injection de contraste, sur une machine 3 Tesla (Ingenia®, Philips, Amsterdam, Pays-Bas). Les séquences IRM choisies étaient une séquence pondérée T2 en coupe axiale et des séquences angiographiques telles que : une *Phase Contrast Angiography* (PCA) en coupe axiale, une *Gradient Echo Selective Water Saturation Sequence* (WATS) et une *Time-Of-Flight Angiography* (TOF). En cas de mise en évidence d'un cas fortement suspect d'anomalie vasculaire cérébrale ou des vaisseaux du cou, une seconde IRM était réalisée avec une séquence 3D pondérée T1, une séquence pondérée T2 en coupe axiale, une séquence 3D avec *Fluid-Attenuated Inversion Recovery Sequence* (FLAIR), une séquence pondérée T2 en coupe coronale, une séquence *Fast-Field Echo Sequence* (FFE) en coupe axiale, une séquence 3D avec PCA et une séquence 3D pondérée T1 après injection de contraste par gadolinium (angio-IRM, MRA). Ces séquences étaient analysées par un neuroradiologue vasculaire expérimenté.

L'analyse statistique des données des cohortes de patients, et notamment la possible association entre la CRM et les différents groupes de patients étudiés, indépendamment des autres paramètres, a été réalisée via un tableau de contingence associé à un Test exact de Fisher (non paramétrique en raison du nombre de patients) à l'aide de JASP Version 0.12. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

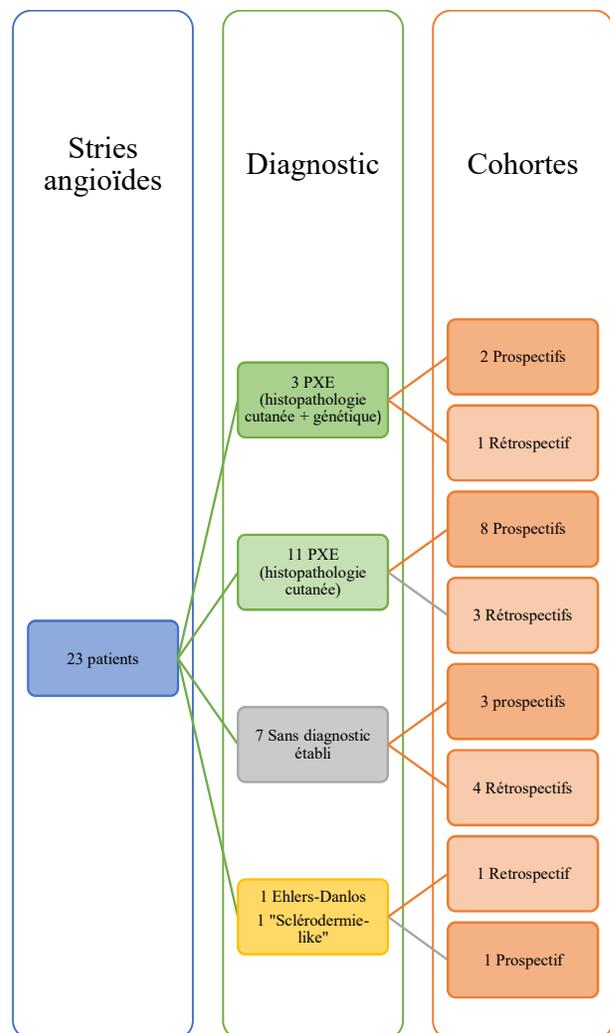
RESULTATS

Quatorze patients ont pu être inclus dans notre groupe prospectif et 9 patients du groupe rétrospectif avaient des données interprétables. Ces 23 patients avaient tous des stries angioïdes au fond d'œil et pouvaient être répartis en 4 groupes. Un premier groupe comprenait 2 patients prospectifs et 1 rétrospectif ayant des stries angioïdes dans le cadre d'un PXE confirmé par histopathologie cutanée et par analyse génétique. Un deuxième groupe comprenait 8 patients prospectifs et 3 rétrospectifs ayant des stries angioïdes dans le cadre d'un

PXE confirmé par histopathologie cutanée. Un troisième groupe comprenait 3 patients prospectifs et 4 rétrospectifs ayant des stries angioïdes dont l'étiologie n'avait pas été identifiée et malheureusement non investiguée pour la plupart, cependant sans notion d'atteinte cutanée associée. Enfin, un quatrième et dernier groupe comprenait 1 patient rétrospectif avec stries angioïdes dans le cadre d'un syndrome d'Ehlers-Danlos confirmé par histopathologie cutanée et 1 patient prospectif avec stries angioïdes découvertes dans le cadre d'une atteinte cutanée de type « Sclérodémie-like » confirmée par histopathologie cutanée (voir schéma). Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont explicitées dans le tableau 1. Il est important de noter que 2 patients du groupe prospectif (14,29 %) et 1 patient du groupe rétrospectif (11,11 %) ont souffert d'un AVC avant l'âge de 65 ans, tandis qu'aucun de ces 23 patients n'a souffert

Schéma

Groupe de patients.



PXE = Pseudoxanthome élastique ; Diagnostic des stries angioïdes : Stries angioïdes sur PXE confirmé par histopathologie cutanée avec/sans mutation génétique identifiée, Absence d'étiologie diagnostique identifiée aux stries angioïdes, Stries angioïdes sur Syndrome d'Ehlers-Danlos, Stries angioïdes dans le cadre d'une atteinte de type « sclérodémie-like ».

Caractéristiques démographiques et cliniques.

Caractéristiques	Cas Prospectifs n = 14	Cas Rétrospectifs n = 9
Age, moyenne (SD)	51,79 (17,07)	62,67 (14,31)
Sexe masculin, n (%)	6 (40,86)	4 (44,44)
Décès, n (%)	0	1 (11,11)
PXE confirmé*, n (%)	10 (71,43)	4 (44,44)
Histopathologie cutanée, n (%)	10 (71,43)	4 (44,44)
Analyse génétique, n (%)	2 (14,29)	1 (11,11)
Âge de diagnostic†, moyenne (SD)	41,79 (17,38)	51,89 (17,86)
Syndrome d'Ehlers - Danlos, n (%)	0	1 (11,11)
Atteinte ophtalmologique		
« Peau d'orange », n (%)	3 (21,43)	2 (22,22)
Stries angioïdes, n (%)	14 (100,00)	9 (100,00)
Néovascularisation choroïdienne, n (%)	10 (71,43)	5 (55,56)
Hémorragie sous rétinienne, n (%)	2 (14,29)	5 (55,56)
Dystrophie maculaire, n (%)	8 (57,14)	5 (55,56)
Atrophie maculaire, n (%)	9 (64,29)	5 (55,56)
Cicatrice fibreuse, n (%)	7 (50,00)	4 (44,44)
Atteinte cutanée		
Pseudoxanthomes (« papules jaunes »), n (%)	10 (71,43)	4 (44,44)
Atteinte de type « Sclérodemie-like », n (%)	1 (7,14)	0
Psoriasis, n (%)	1 (7,14)	0
Syndrome d'Ehlers-Danlos, n (%)	0	1 (11,11)
Troubles neuro-vasculaires		
AVC < 65 ans, n (%)	2 (14,29)	1 (11,11)
Aura migraineuse sans céphalée, n (%)	0	1 (11,11)
Tremblement essentiel, n (%)	1 (7,14)	0
Rupture d'un anévrisme cérébral, n (%)	0	0
Myasthésie oculaire sévère, n (%)	1 (7,14)	0
Atteintes cardiovasculaires, n (%)		
Infarctus du myocarde < 65 ans, n (%)	1 (7,14)	1 (11,11)
Calcifications du myocarde, n (%)	1 (7,14)	0
Prolapsus de la valve mitrale, n (%)	1 (7,14)	0
Sténose vasculaire périphérique, n (%)	1 (7,14)	3 (33,33)
Facteurs de risque cardiovasculaire		
Hypertension artérielle, n (%)	6 (40,86)	6 (66,67)
Hypercholestérolémie, n (%)	6 (40,86)	4 (44,44)
Diabète, n (%)	2 (14,29)	3 (33,33)
Tabac, n (%)	3 (21,43)	3 (33,33)
Alcool, n (%)	4 (28,57)	1 (11,11)
Hémorragies du tractus gastrointestinal, n (%)	0	2 (22,22)
Evènements thrombotiques		
Embolie pulmonaire, n (%)	1 (7,14)	2 (22,22)
Atteinte neuro-vasculaire et cardio-vasculaire d'un proche ‡		
AVC < 65 ans, n (%)	2 (14,29)	0
Rupture d'un anévrisme cérébral, n (%)	1 (7,14)	0
Infarctus du myocarde < 65 ans, n (%)	1 (7,14)	0

SD : déviation Standard ; PXE : pseudoxanthome élastique ; AVC : accident vasculaire cérébral

* Diagnostic par biopsie cutanée avec ou sans confirmation d'une mutation génétique ;

† Âge du patient au moment de la pose du diagnostic de PXE et/ou de stries angioïdes ;

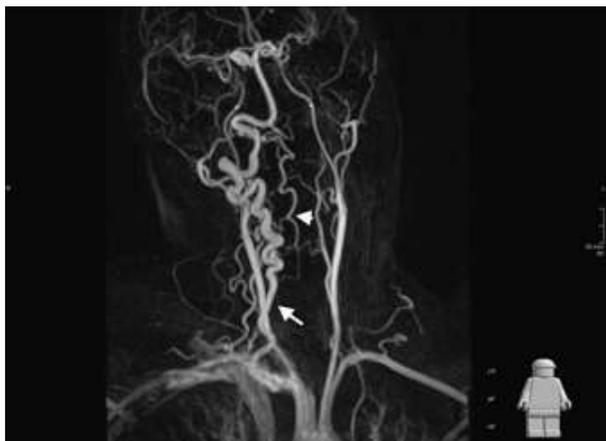
‡ Atteinte neurovasculaire et cardiovasculaire d'un ou plusieurs membres de la famille au premier degré.

de rupture d'un anévrisme intracrânien.

Par ailleurs, au cours de cette étude nous avons remarqué que l'analyse angiographique par la technique d'IRM (angio-IRM) était grevée de multiples artéfacts, surtout pour ce qui est de l'examen des siphons carotidiens où le flux est plus turbulent. Cet élément a parfois amené à des difficultés d'interprétation des examens, même après injection de gadolinium.

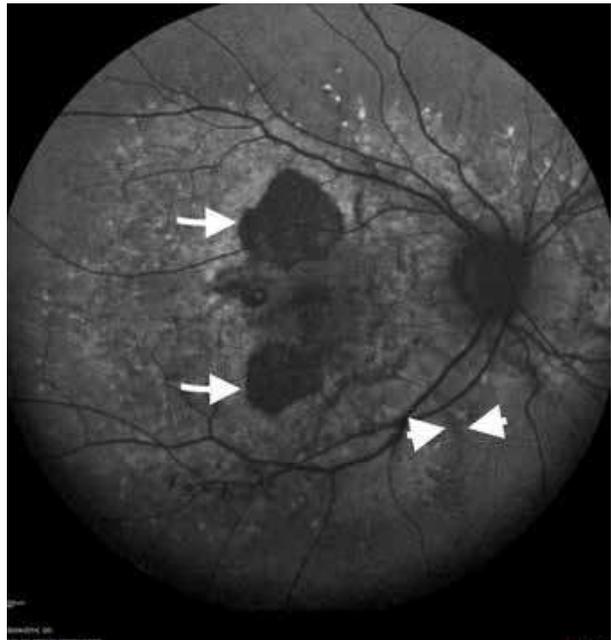
Dans le groupe prospectif, nous avons pu identifier une patiente de 67 ans atteinte d'un PXE, confirmé par histopathologie cutanée, et d'une CRM bilatéralement (figure 1). Son angio-IRM a pu mettre en évidence une restriction très importante du flux sanguin passant par les siphons carotidiens bilatéralement. Elle a montré également que l'artère vertébrale gauche et les deux artères cérébrales postérieures étaient d'aspect grêle et irrégulier. Enfin, elle a révélé une ectasie de l'artère vertébrale droite et de l'artère spinale antérieure. Cette patiente avait été diagnostiquée d'un PXE, confirmé à la biopsie cutanée, durant une hospitalisation pour asthénie et claudication intermittente, 42 années auparavant. Jusqu'à présent, aucun variant génétique n'a pu être mis à jour chez cette patiente. Quarante ans plus tôt, l'examen de son fond d'œil a révélé des stries angioïdes aux deux yeux, qui se sont compliquées d'une néovascularisation choroïdienne (NVC) bilatérale, d'une dystrophie et d'une atrophie maculaire (figure 2). Outre les manifestations ophtalmologiques et dermatologiques de la maladie, la patiente est traitée pour une hypertension artérielle. Elle présente un angor stable depuis 24 ans, associé à de multiples sténoses des artères coronaires (principalement gauche) découvertes 26 années auparavant. Elle présente une vascularisation périphérique anormale avec, pour conséquence, une claudication intermittente. Dans ce contexte et en raison de sténoses sur les principales artères des membres inférieurs, elle a bénéficié de multiples chirurgies. La patiente n'a jamais présenté de signes ou symptômes d'une éventuelle atteinte cérébrovasculaire, si ce n'est un souffle à

Figure 1



Angiographie par imagerie par résonance magnétique d'une patiente de 67 ans, souffrant d'un pseudoxanthome élastique, montrant une ectasie de l'artère vertébrale droite (flèches), une ectasie de l'artère spinale antérieure (têtes de flèche) et une sténose des carotides bilatéralement (étoile).

Figure 2



Photographie en autofluorescence du fond de l'œil droit d'une patiente de 67 ans, souffrant d'un pseudoxanthome élastique, montrant la présence de stries angioïdes (têtes de flèche) et de cicatrices atrophiques (flèches).

l'examen des carotides. Elle présente, comme facteurs de risque cardiovasculaire, une légère hypercholestérolémie et une obésité. Il n'y a pas de notion de troubles de la coagulation ou de diabète. Elle ne fume, ni ne boit. Par ailleurs, elle a présenté un épisode de thyroïdite dans le passé.

Dans le groupe rétrospectif, nous avons également pu identifier une patiente de 43 ans, souffrant d'un PXE, confirmé par histopathologie cutanée et par analyse génétique, ainsi que d'une sténose de ses carotides bilatéralement et d'une CRM gauche. En effet, trois ans avant notre travail, elle a bénéficié d'une angio-IRM dans le cadre d'un épisode de scotome transitoire, similaire à une aura migraineuse non suivie de céphalée, sans autre signe neurologique. Cet examen montrait un aspect irrégulier et grêle des deux siphons carotidiens faisant tout d'abord suspecter une vasculite. Le contrôle par angiographie conventionnelle a mis en évidence une subocclusion de l'artère carotide interne droite, dont les segments intrapétreux et intracaverneux présentaient un aspect irrégulier. Les segments C4 et C5 de l'artère carotide interne gauche étaient complètement occlus avec développement d'une circulation collatérale qui laissait suspecter en première hypothèse des *vasa vasorum* avant d'être reconnue comme une CRM (figure 3). Cette découverte ne semble pas liée aux symptômes présentés ; il s'agit plus probablement d'une découverte fortuite. La patiente était fumeuse au moment de l'incident, sans avoir d'autre facteur de risque cardiovasculaire. Elle avait une échographie cardiaque normale et aucun signe de maladie vasculaire périphérique. Dans son histoire clinique, on note uniquement un épisode de thyroïdite. Son diagnostic de PXE a été établi après un

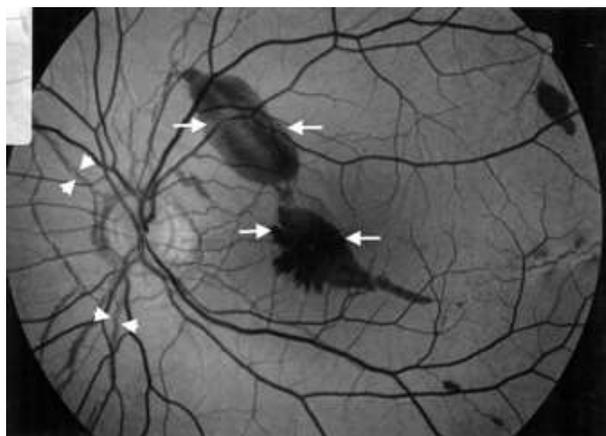
examen ophtalmologique pour une hémorragie sous-rétinienne modérée due à un trauma mineur, 14 ans avant la découverte de sa CRM (figure 4). A l'époque, l'examen du fond d'œil révélait la présence des stries angioïdes, d'une « peau d'orange », de lésions de type « comètes », d'une dystrophie et d'une atrophie maculaire bilatérale. Quelques années plus tard, la patiente a développé une NVC unilatérale. L'analyse histopathologique d'une biopsie cutanée de son cou confirmait alors le diagnostic de PXE. Son analyse génétique a finalement mis en évidence un variant pathologique dans le gène ABCC6, 6 ans après son diagnostic clinique de PXE.

Figure 3



Angiographie cérébrale d'une patiente de 43 ans, souffrant d'un pseudoxanthome élastique, montrant l'occlusion des segments C4 et C5 de la carotide interne et le développement d'une circulation collatérale (flèche) (*carotide rete mirabile*).

Figure 4



Photographie anérythro du fond de l'œil gauche d'une patiente de 43 ans, souffrant d'un pseudoxanthome élastique, montrant la présence de stries angioïdes (têtes de flèche) et d'hémorragies sous-rétiniennes (flèches) dues à un trauma mineur.

Une CRM asymptomatique a donc été diagnostiquée chez 2 patientes, une prospectivement et l'autre rétrospectivement. Toutes deux souffraient de stries angioïdes dans le cadre d'un PXE confirmé par histopathologie cutanée et pour l'une d'elle par analyse génétique également. L'absence de prévalence connue de la CRM dans la population générale, en raison de sa rareté, ne permet pas de vérifier une association statistiquement significative entre CRM et PXE ou stries angioïdes (dans ou en dehors du cadre d'un PXE) par rapport à la population générale. Par contre, la comparaison de nos groupes de patients, tous porteurs de stries angioïdes, entre eux, a pu être réalisée. Toutefois, elle n'a pas permis d'établir une association statistiquement significative entre la CRM et l'étiologie des stries angioïdes des patients, que ce soit pour les patients avec PXE confirmé par histopathologie cutanée et par analyse génétique ($p = 0,249$) ou pour les patients avec PXE confirmés au minimum par histopathologie cutanée ($p = 1,000$) (tableau 2).

DISCUSSION

Au cours d'une revue systématique de la littérature, nous avons trouvé une étude de cohorte prospective, deux études transversales et une étude rétrospective cas-témoin pertinentes sur les atteintes vasculaires cérébrales et des vaisseaux du cou chez les patients avec PXE^{9-11,14}. Aucune de ces études n'a proposé de réaliser d'imagerie prospective, négligeant donc les patients ayant des malformations vasculaires intracérébrales ou des vaisseaux du cou peu ou pas symptomatiques, comme peuvent l'être les CRM par exemple. Néanmoins, toutes ont collecté les antécédents neurovasculaires, ainsi que les éventuels signes et symptômes qui y sont associés. Ces articles rapportent tous une prévalence plus importante d'AVC chez les patients avec PXE que dans la population normale^{9-11,14}. Par contre, seule l'étude transversale sur 178 patients hollandais avec PXE rapportait 1,1 % d'agénésie carotidienne et aucune CRM¹⁰. L'étude rétrospective a quant à elle démontré une prévalence d'hypoplasie de la carotide interne plus importante chez les patients PXE avec 8,6 % contre 0,2 % chez les patients non-PXE¹¹.

Dans la littérature nous avons également pu trouver 17 articles reprenant au total 21 cas de CRM sans antécédent de PXE^{12,15-19} et 32 articles relatant des troubles cérébrovasculaires chez des patients avec un PXE. Parmi ces 32 derniers articles, 6 faisaient état d'une association entre un PXE et une CRM, 4 entre un PXE et d'autres anomalies vasculaires cérébrales ou des vaisseaux du cou telles que celles qui nous intéressent. Ces dernières atteintes étaient décrites comme la sténose des deux artères vertébrales chez un patient, des anévrismes carotidiens bilatéraux chez un autre, une occlusion carotidienne bilatérale chez un troisième, ainsi que la dolichoectasie de l'artère basilaire gauche et des artères vertébrales bilatéralement chez un dernier²⁰⁻²². A notre connaissance, il n'existe pas dans la littérature actuelle d'article s'intéressant aux stries angioïdes dans le cadre ou pas d'un PXE (en dehors des études sur le PXE lui-même) et leur association éventuelle avec des anomalies vasculaires cérébrales ou des vaisseaux du cou.

Tableau de contingence.

Carotide Rete Mirabile	Stries angioïdes sur PXE confirmé*		
	0	1	Total
0	9	12	21
1	0	2	2
Total	9	14	23

PXE : Pseudoxanthome élastique ;

*Confirmé par histopathologie cutanée avec ou sans mutation génétique identifiée.

Log Odds Ratio				
	Intervalles de confiance à 95 %			
	Log Odds Ratio	Supérieur	Inférieur	p
Odds ratio	1.335	-1.816	4.486	
Test exact de Fisher	∞	-2.120	∞	0.502

Au cours de notre étude, nous avons examiné 23 patients atteints de stries angioïdes au fond d'œil dont 14 avaient un diagnostic de PXE (confirmé par histopathologie cutanée avec ou sans mutation génétique identifiée) et deux (8,7 %) étaient atteints d'un PXE et d'une CRM. L'avantage principal de notre travail, par rapport à d'autres études, était sa branche prospective qui permettait d'évaluer, via une imagerie visant la vascularisation cérébrale et les vaisseaux du cou, des patients jusque-là peu ou pas symptomatiques. Cependant, aucune association statistiquement significative n'a pu être mise en évidence entre CRM et stries angioïdes dans le cadre d'un PXE en comparant nos groupes de patients avec stries angioïdes dans le cadre d'un PXE et ceux sans étiologie identifiée ou étiologie autre qu'un PXE (Syndrome d'Ehlers-Danlos ou atteinte de type « Sclérodémie-like »). En raison d'une prévalence inconnue de la CRM dans la population générale, aucune analyse d'association entre CRM et stries angioïdes (dans ou en dehors du cadre d'un PXE) n'a pu être évaluée par rapport à la population générale. Nous ne pouvons donc pas expliquer le haut pourcentage de patients porteurs de stries angioïdes dans le cadre d'un PXE et également porteurs d'une CRM dans notre travail (8,7 %) en comparaison avec la littérature^{9-11,14-16}.

Les limitations de notre étude telles que son design de type série de cas prospectifs et rétrospectifs, la partie rétrospective de la collecte des données, le petit nombre de patients étudiés lié à la rareté de la pathologie étudiée et pour un certain nombre de patients

avec stries angioïdes, le manque d'étiologie diagnostique de ces dernières, pouvant biaiser les analyses statistiques, ne sont pas à négliger dans l'analyse de nos résultats.

Suite à ce travail et à la revue de la littérature qui y a été associée, nous ne pouvons confirmer une association entre PXE et CRM. Cependant, le doute persiste... D'autres équipes, ayant abouti aux mêmes conclusions, ont proposé différentes hypothèses pour expliquer cette concordance. Que ce soit une adaptation induite par les anomalies de l'élastine composant les parois des vaisseaux au cours des derniers stades de la croissance fœtale ou encore un signal anormal impliquant le gène *ABCC6*, ici muté, durant la construction embryologique et donc précoce, des vaisseaux. Aucun de ces processus n'a encore pu être validé^{11,12,15}.

Afin de confirmer une association entre PXE et CRM et déterminer si un dépistage systématique doit être effectué, une nouvelle étude prospective devrait être conduite sur les patients avec PXE. Dans le but d'éviter les artefacts liés à la technique d'imagerie vasculaire que nous avons pu connaître avec l'angio-IRM au cours de notre projet, nous recommandons l'utilisation de l'angiographie par CT-scanner dans ce contexte précis. En effet, cette dernière technique est plus probablement apte à sélectionner spécifiquement les cas anormaux. Par conséquent, elle permettrait une meilleure sélection des patients qui bénéficieraient ensuite d'une angiographie par soustraction numérique conventionnelle (le *gold standard*).

CONCLUSION

En conclusion, le PXE, qui reste avant tout un diagnostic clinique, doit être évoqué devant l'association d'atteintes cutanées (« pseudoxanthomes cutanés »), ophtalmologiques (« Peau d'orange », stries angioïdes, lésions de type « comète ») et/ou cardiovasculaires (sténoses artérielles périphériques, angor, infarctus du myocarde avant 65 ans). Il doit ensuite être confirmé en histopathologie cutanée avec, si possible, une analyse génétique en sus¹. Dès confirmation, il conviendra alors d'entamer des suivis réguliers dermatologique, ophtalmologique (avec acuité visuelle, fond d'œil et imageries rétinienne, notamment à la recherche de complications telles que la néovascularisation choroïdienne) et cardiologique^{1,2}. Ce dernier comprendra le suivi de la tension artérielle, des pouls artériels périphériques et des symptômes liés à une sténose artérielle périphérique ou à une sténose coronaire, la recherche de souffles cardiaques et carotidiens ainsi que le traitement des facteurs de risques cardiovasculaire habituels, en plus de la limitation des facteurs pouvant favoriser une « calcification »³. En dehors de ces recommandations, les patients bénéficieront souvent, dans la pratique quotidienne, d'une échocardiographie. Par ailleurs, les médecins prenant en charge les patients avec PXE doivent être au fait du risque majoré d'atteinte cérébrovasculaire, et plus particulièrement l'AVC, et suivre les patients avec une vigilance accrue⁹⁻¹¹.

L'association entre le PXE et les anomalies vasculaires cérébrales et des vaisseaux du cou (dont la CRM) ne semble pas être une simple coïncidence⁹⁻¹². Elle mérite une investigation approfondie afin de déterminer la nécessité d'inclure un dépistage neurovasculaire dans le suivi des patients avec PXE. L'angio-IRM cérébrale et des vaisseaux du cou aurait dans ce contexte le bénéfice de limiter l'irradiation du patient, tout en ayant une bonne sensibilité permettant de réaliser un premier « tri », pouvant être complété par un angioscanner plus spécifique dans les cas suspects.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Li Q, Uitto J. Heritable ectopic mineralization disorders: the paradigm of pseudoxanthoma elasticum. *J Invest Dermatol*. 2012;132(E1):E15-E19. 10.1038/skinbio.2012.5.
2. Finger RP, Charbel Issa P, Ladewig MS, Götting C, Szliska C, Scholl HPN *et al*. Pseudoxanthoma elasticum: genetics, clinical manifestations and therapeutic approaches. *Surv Ophthalmol*. 2009;54(2):272-85.
3. Lefthériotis 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*. 2013;4:4.
4. Váradi A, Szabó Z, Pomozi V, de Boussac H, Fülöp K, Arányi T. ABCG6 as a target in pseudoxanthoma elasticum. *Curr Drug Targets*. 2011;12(5):671-82.
5. Li Q, van de Wetering K, Uitto J. Pseudoxanthoma Elasticum as a Paradigm of Heritable Ectopic Mineralization Disorders: Pathomechanisms and Treatment Development. *Am J Pathol*. 2019;189(2):216-225.
6. Connor PJ Jr, Juergens JL, Perry HO, Hollenhorst RW, Edwards JE. Pseudoxanthoma elasticum and angioïd streaks. A review of 106 cases. *Am J Med*. 1961;30:537-43.
7. Matonti F, Conrath J. Angioïd streaks. *J Fr Ophtalmol*. 2012;35(10):838-45.
8. Alg VS, Sofat R, Houlden H, Werring DJ. Genetic risk factors for intracranial aneurysms: a meta-analysis in more than 116,000 individuals. *Neurology*. 2013;80(23):2154-65.
9. VandenBerg 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.
10. Kauw F, Kranenburg G, Kappelle LJ, Hendrikse J, Koek HL, Visseren FLJ *et al*. Cerebral disease in a nationwide Dutch pseudoxanthoma elasticum cohort with a systematic review of the literature. *J Neurol Sci*. 2017;373:167-72.
11. Omarjee L, Fortrat JO, Larralde A, Le Pabic E, Kauffenstein G, Laot M *et al*. Internal Carotid Artery Hypoplasia: A New Clinical Feature in Pseudoxanthoma Elasticum. *J Stroke*. 2019;21(1):108-11.
12. 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 pseudoxanthoma elasticum associated to carotid rete Mirabile: case report. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114(6):758-61.
13. Paschoal EHA, Yamaki VN, Mendes Paschoal F Jr, Piske RL, Teixeira MJ, Bor-Seng-Shu E. Carotid rete mirabile associated with subarachnoid hemorrhage from intracranial aneurysm: A case report and systematic review. *Interv Neuroradiol*. 2015;21(1):55-60.
14. Vanakker OM, Leroy BP, Coucke P, Bercovitch LG, Uitto J, Viljoen D *et al*. Novel clinico-molecular insights in pseudoxanthoma elasticum provide an efficient molecular screening method and a comprehensive diagnostic flowchart. *Hum Mutat*. 2008;29(1):205.
15. Vasseur M, Carsin-Nicol B, Ebran JM, Willoteaux S, Martin L, Lefthériotis G, on the behalf of the Angers PXE Consultation Center group. Carotid rete mirabile and pseudoxanthoma elasticum: an accidental association? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;42(3):292-4.
16. Yasuhara T, Sugiu K, Kakishita M, Date I. Pseudoxanthoma elasticum with carotid rete mirabile. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;106(2):114-7.

17. Rios-Montenegro EN, Behrens MM, Hoyt WF. Pseudoxanthoma elasticum. Association with bilateral carotid rete mirabile and unilateral carotid-cavernous sinus fistula. Arch Neurol. 1972;26(2):151-5.
18. Koo AH, Newton TH. Pseudoxanthoma elasticum associated with carotid rete mirabile. Case report. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1972;116(1):16.
19. 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.
20. Messimy R, Metzger J, Schaison G, Pfister A, Laccourreye H. Cutaneous elastopathy and vascular anomalies associated with neurological disorders. Apropos of 2 cases. Rev Neurol (Paris). 1975;131(6):419-31.
21. Sharma NGK, Beohar PC, Ghosh SK, Gupta PS. Subarachnoid haemorrhage in pseudoxanthoma elasticum. Postgrad Med J. 1974;50(590):774-6.
22. Babu RS, Nair IK, Suresh MK, Dalus D. Gronblad Strandberg syndrome with vertebrobasilar dolichoectasia. J Assoc Physicians India. 2011;59:54-7.

Travail reçu le 14 janvier 2020 ; accepté dans sa version définitive le 18 mai 2020.

CORRESPONDANCE

E. JUVENE
HUDERF
Service de Neuropédiatrie
Avenue J.-J. Crocq, 15 - 1020 Bruxelles
E-mail : Elodie.Juvene@ulb.be