

Evaluation des lésions ectopiques pré-calcifiantes artérielles et cutanées dans le Pseudoxanthome Elastique en TEP-TDM au 18F-FDG et 18F-NaF (Etude GOCAPXE)

What's going on under the calcification process of arteries and skin involvement in Pseudoxanthoma elasticum patients?
Assessment of ectopic calcifications using 18F-NaF and 18F-FDG PET-CT

LE 21 AVRIL 2017

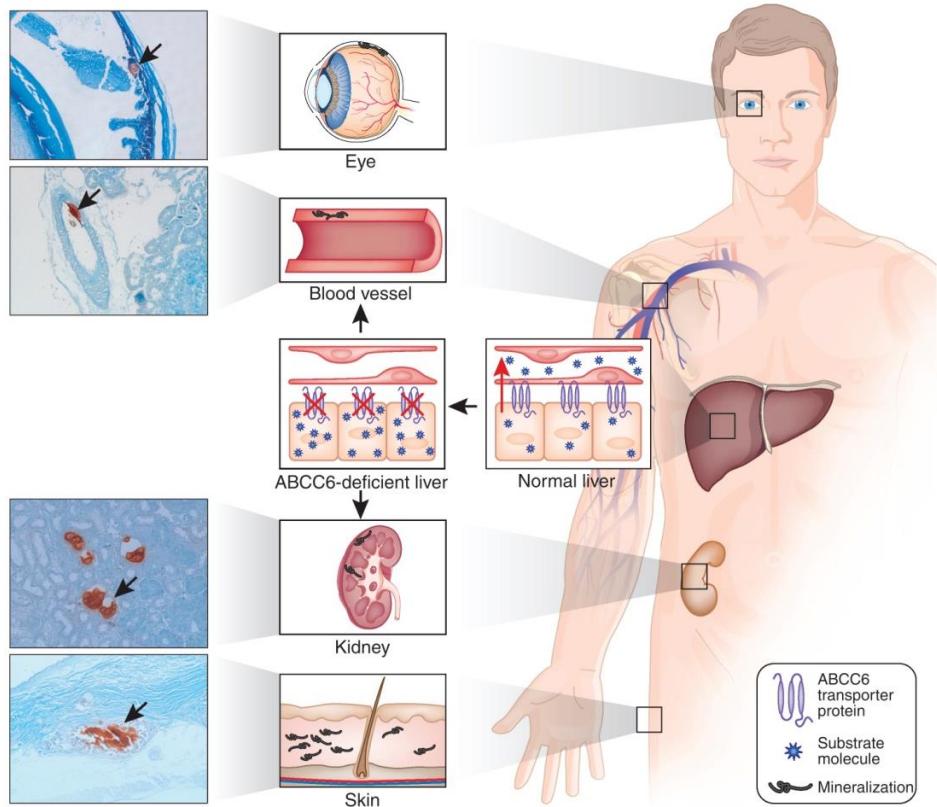
PIERRE-JEAN MENTION

SOUTENANCE THESE D.E.S. MEDECINE NUCLEAIRE

SOUS LA DIRECTION DE MESSIEURS LES DOCTEURS LACOEUILLE FRANCK ET OMARJEE LOUKMAN



Le Pseudoxanthome Elastique : une maladie métabolique systémique

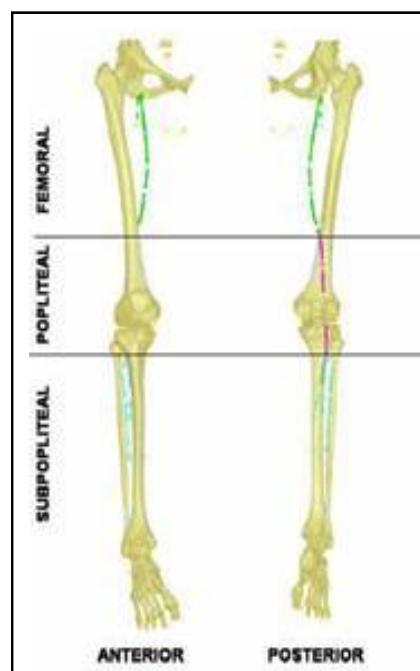
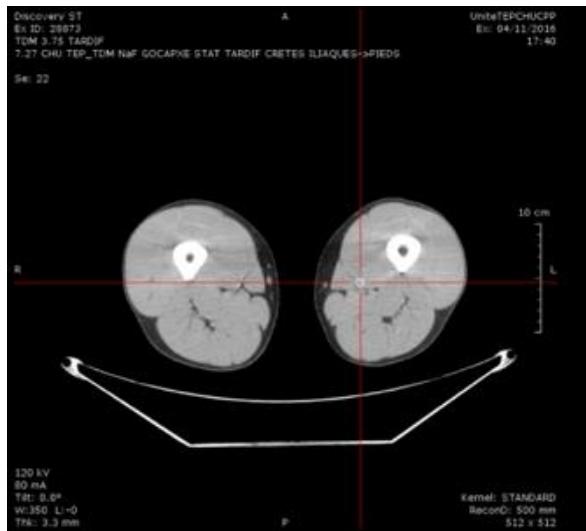


- incidence : 1/ 25000 à 1/50000 naissances
Uitto et al, J. invest dermatol 2013
- maladie génétique autosomique récessive
- mutation ABCC6
- substrat en cours identification
- calcifications tissulaires ectopiques
- syndrome cutanéo-oculo-vasculaire

Atteinte cutanée



- dystrophie calcifiée des fibres élastiques
- lésions élastorrhexiques
- papules jaunâtres
- biopsie : coloration Von Kossa
- zones bastions : cou, plis



Atteinte vasculaire

- médiacalcose = artériosclérose
- compressibilité préservée
- bonne tolérance à l'ischémie
- peu de revascularisation
- 1/3 moyen de l'artère fémorale superficielle
- poplitée non atteinte

Leftheriotis *et al*, 2014 *PlosOne*

ETAT DE L'ART : calcifications ectopiques dans le PXE

☞ calcifications ectopiques > incomprises

➤ **processus de calcification = processus ACTIF d'ostéogénèse (métabolisme osseux)**

➤ **fonction de l'environnement (cytokines...)**

Relationship between ankle brachial index and arterial remodeling in PXE, Leftheriotis et al, J Vasc Surg 2011.

➤ **inflammation/calcifications** vasculaires (diabète, insuffisance rénale chronique)

Monocyte/macrophage regulation of vascular calcification in vitro, Tintut et al, Circulation 2002

➤ difficulté d'analyse anatomopathologique des vaisseaux

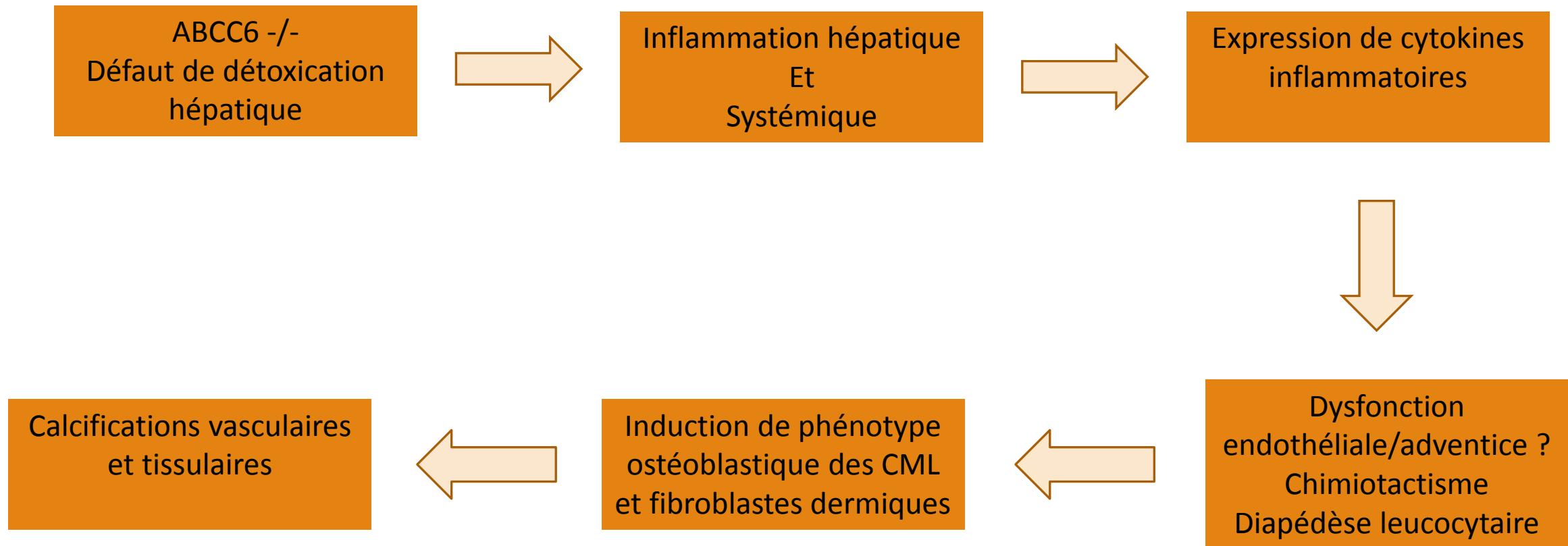
☞ intérêt d'une **technique non invasive**

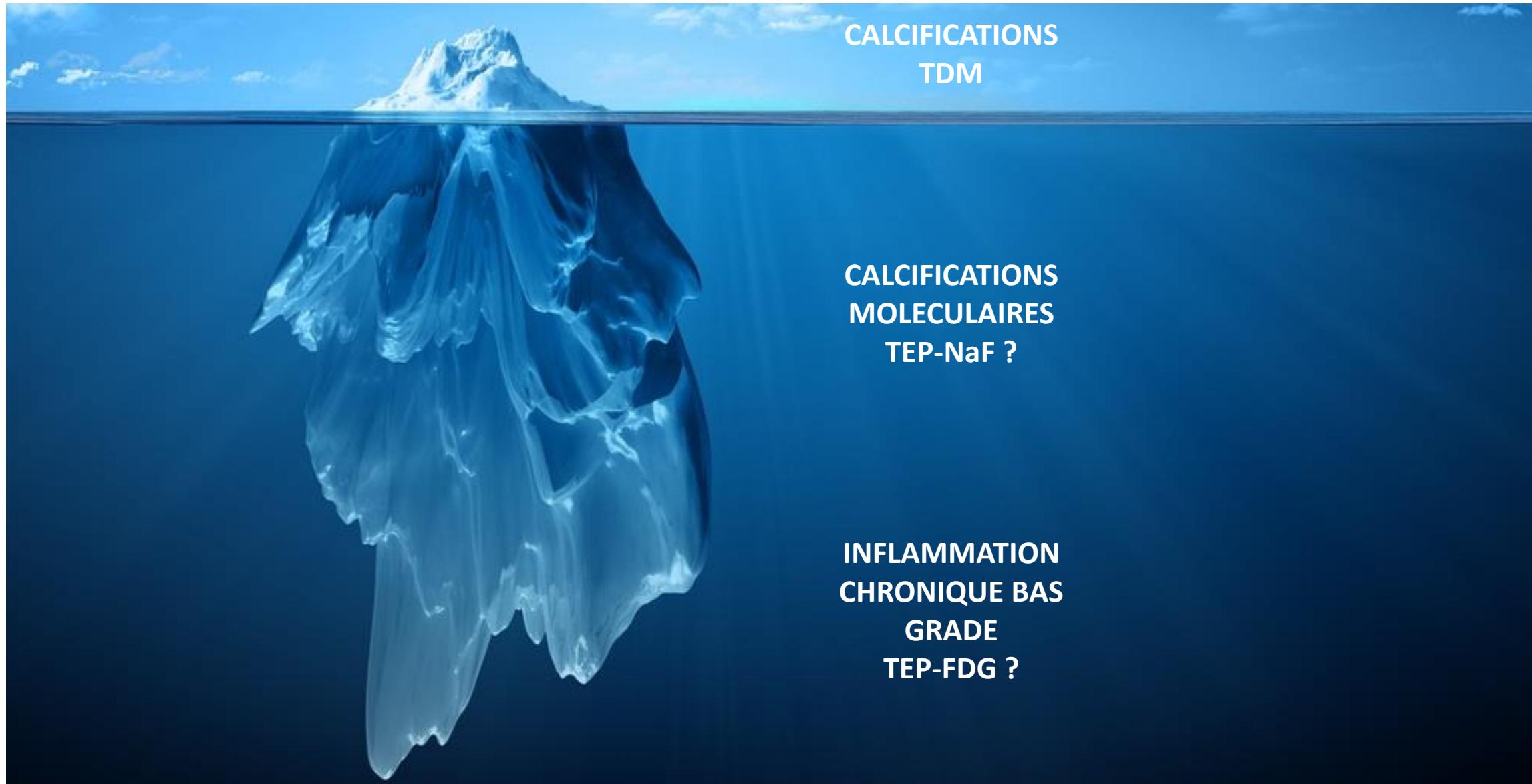
ETAT DE L'ART

TEP-TDM/18F-NaF/18F-FDG

- ❖ 2 principales études étudiant **calcifications** et **inflammation** en **TEP-TDM** en **18F-NaF** et **18F-FDG**
 - Assessment of valvular calcification and inflammation by PET-CT in patients with aortic stenosis, Dweck *et al*, Circulation 2012.
 - ☞ comprendre la **physiopathologie de la sténose aortique (artériosclérose)** et la part d'**inflammation** et de **calcification**.
 - 18F-Fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques, Joshi NV *et al*, Lancet 2014.
 - ☞ identifier les plaques athérosclérotiques à haut risque de rupture dans la pathologie coronarienne.
- ❖ 1 série de cas étudiant la répartition calcique dans le **PXE** en **TEP –TDM au 18F-NaF**.
 - Whole body visualization of ectopic bone formation of arteries and skin in pseudoxanthoma elasticum, Oudkerk SF *et al*, JACC cardiovasc imaging, 2016.

Hypothèse physiopathologique GOCAPXE 2012





**CALCIFICATIONS
TDM**

**CALCIFICATIONS
MOLECULAIRES
TEP-NaF ?**

**INFLAMMATION
CHRONIQUE BAS
GRADE
TEP-FDG ?**

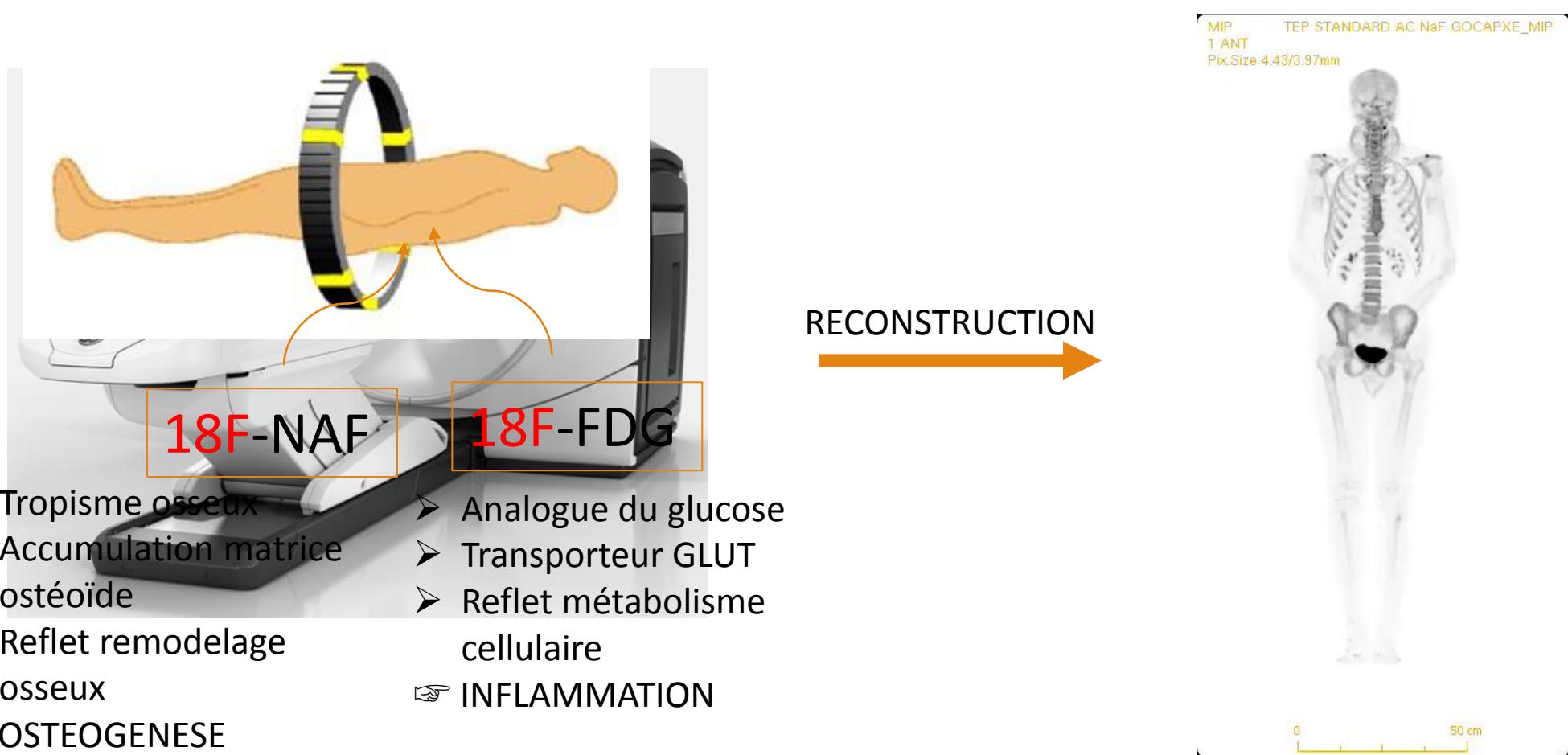
OBJECTIFS

- ☞ **Etudier les mécanismes physiopathologiques sous jacents au phénotype calcifiant du PXE.**
- **Identifier et quantifier la répartition calcique** dans le PXE (calcifications vasculaires et cutanées) en TEP-TDM au **18F-NaF**.
- Etudier la **relation** entre **répartition calcique** (**18F-NaF**) et **inflammation** (**18F-FDG**).
- Comparer l'activité du **18F-NaF** des parois artérielles au **score calcique** mesuré en TDM.
- Etudier la **corrélation** entre l'activité en **18F-FDG** et **18F-NaF** des atteintes cutanées et vasculaires.

ETUDE GOCAPXE

- Etude descriptive analytique exploratoire monocentrique (NCT03070860)
- 17 patients PXE inclus prospectivement au CHU d'ANGERS
- **TEP-TDM au 18F-FDG** après 6h de jeûne (examen CE images à 60 minutes)
- **TEP-TDM au 18F-NaF** sans préparation (examen CE images à 30 minutes et 90 minutes).
- **TDM des membres inférieurs** avec calcul du score calcique
- Contrôle intra-patient zones saines (artère poplitée, région lombaire) versus zones lésées (artère fémorale, plis axillaires et nuque)
- Consentement écrit éclairé – accord CPP (Déclarations d'Helsinki)

Tomographie par Emission de Positons (TEP)

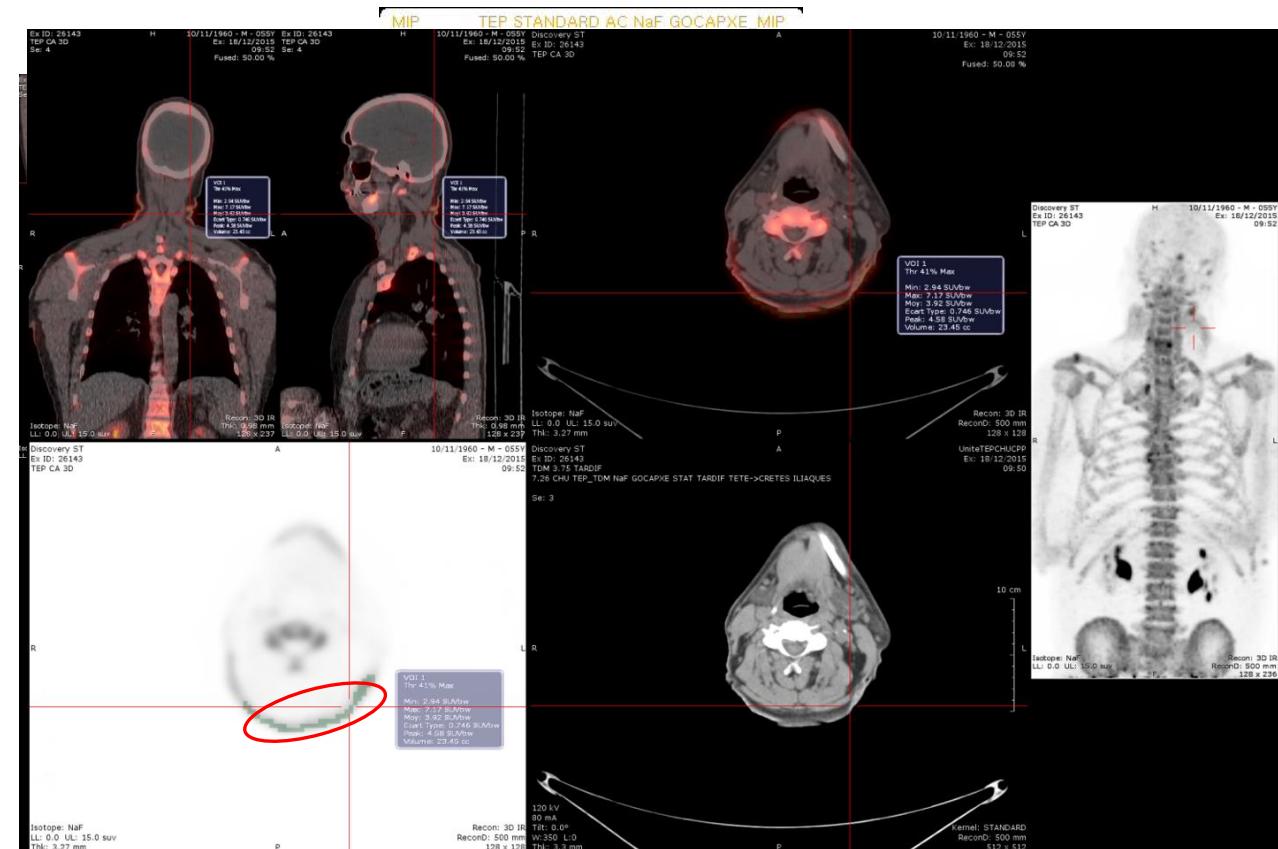


ANALYSE DES IMAGES

- Visuelle : MIP
- Semi-quantitative
 - vasculaire : tissue-to-blood-pool-ratio (TBR)
 - cutanée : standard uptake value (SUV)

$$\text{SUV} = \frac{\text{concentration d'activité}}{[(\text{dose injectée}/\text{poids du patient})]}$$

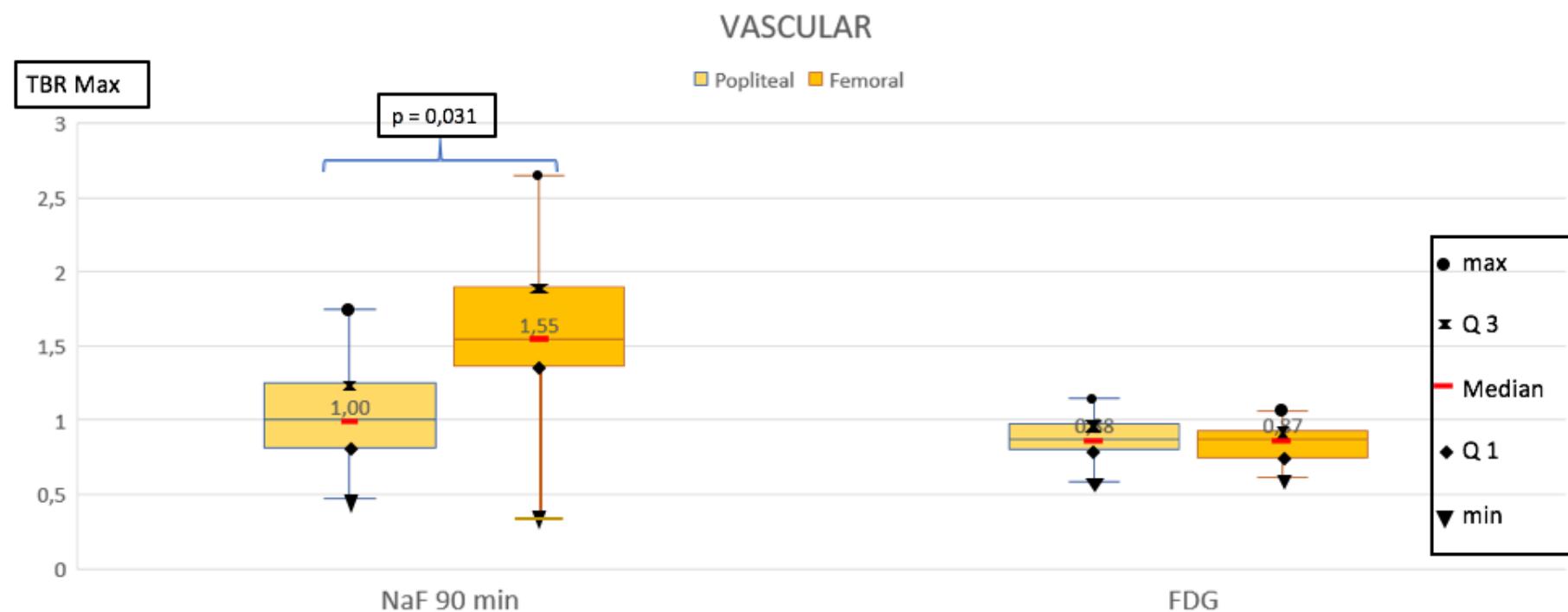
Chen *et al*, PET assessment of vascular inflammation and atherosclerotic plaques SUV or TBR? JNM 2015



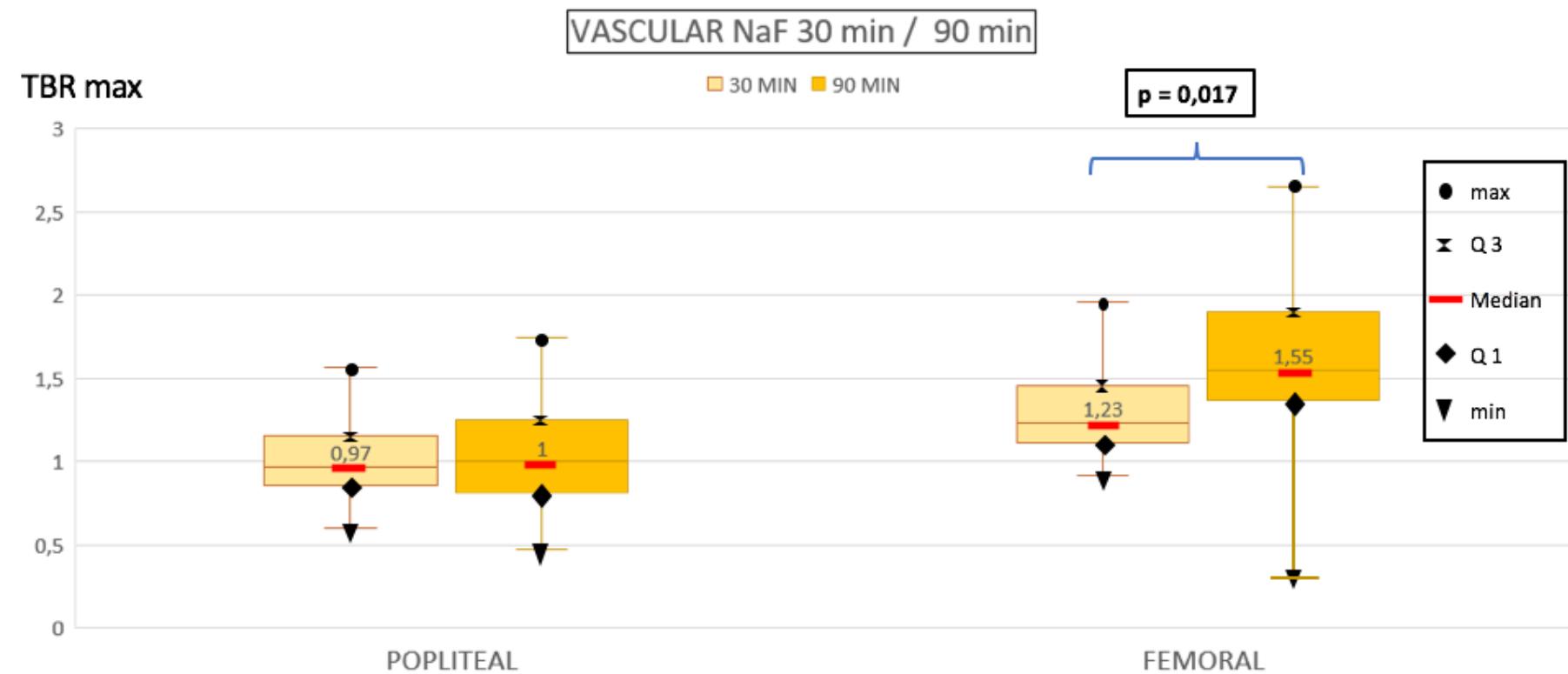
ANALYSE STATISTIQUE

- Test de Mann Whitney (Box plots).
- Test de corrélation de Spearman.
- Seuil de significativité : $p < 0.05$

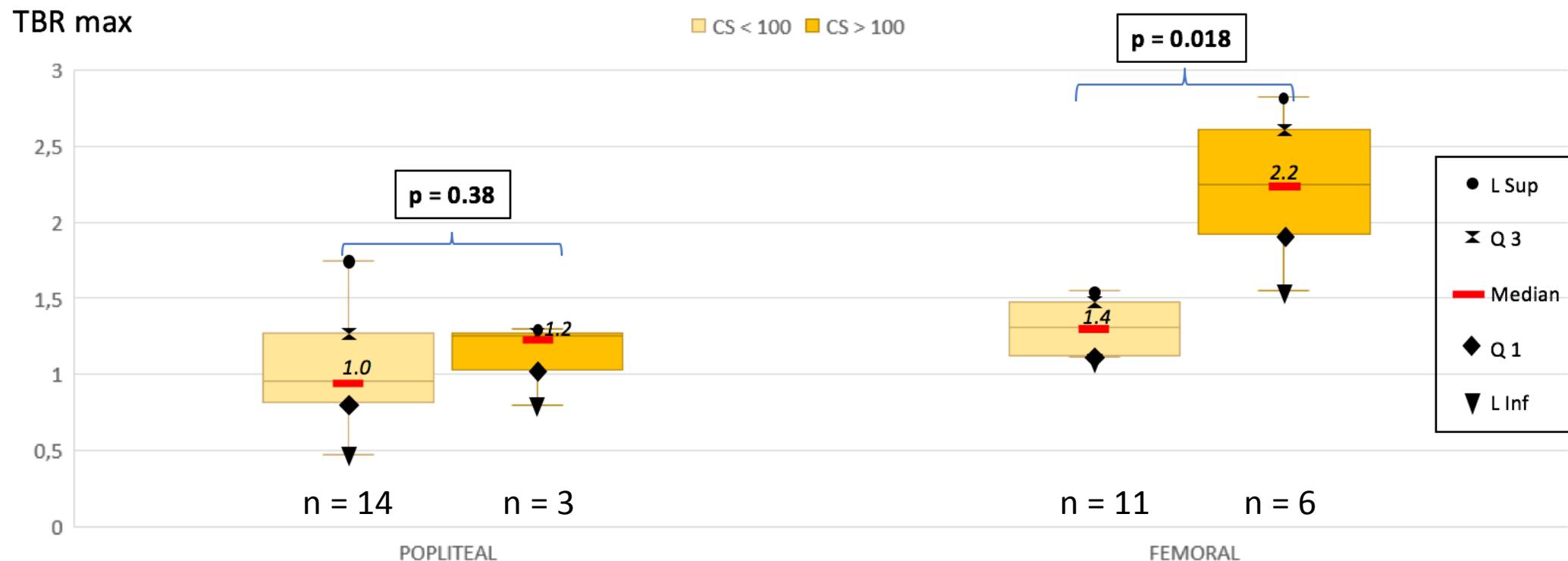
lésions vasculaires : fémorale vs poplitée



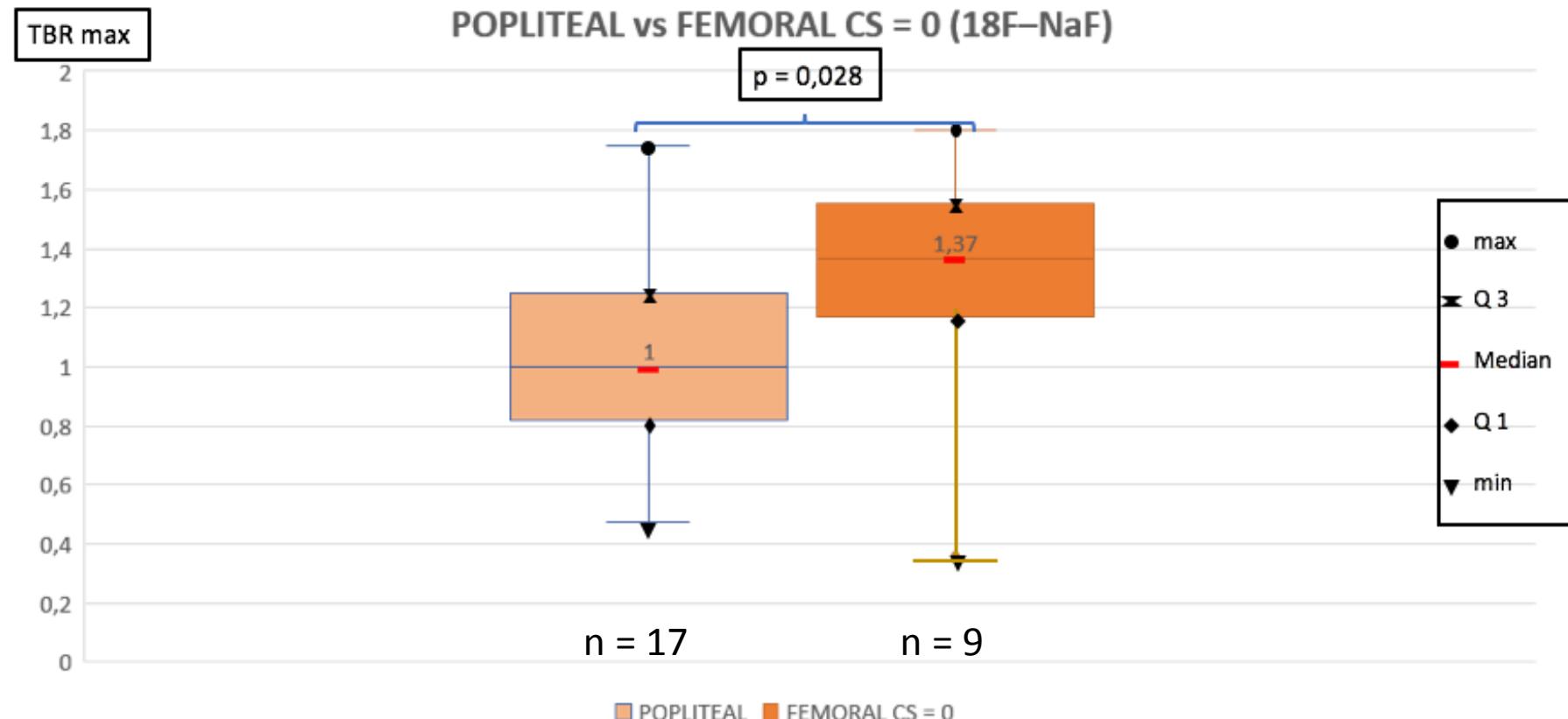
lésions vasculaires : temps précoce vs tardif



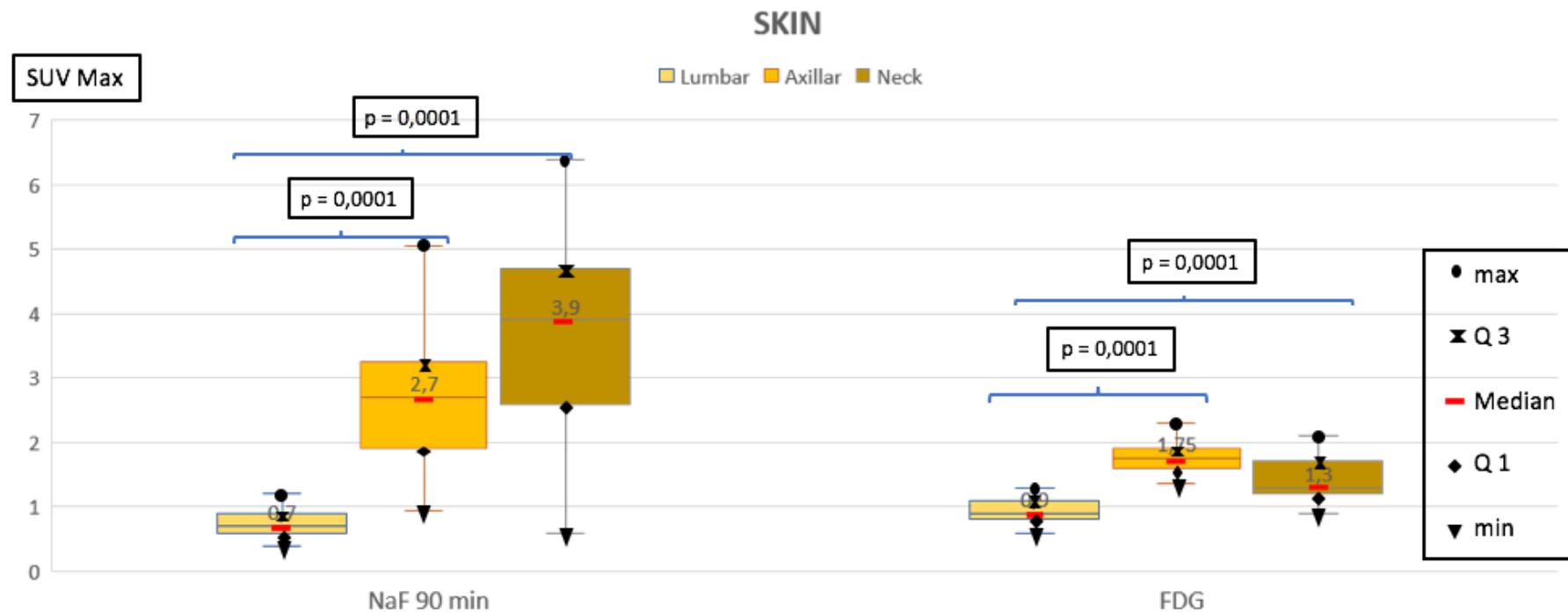
lésions vasculaires : NaF/score calcique



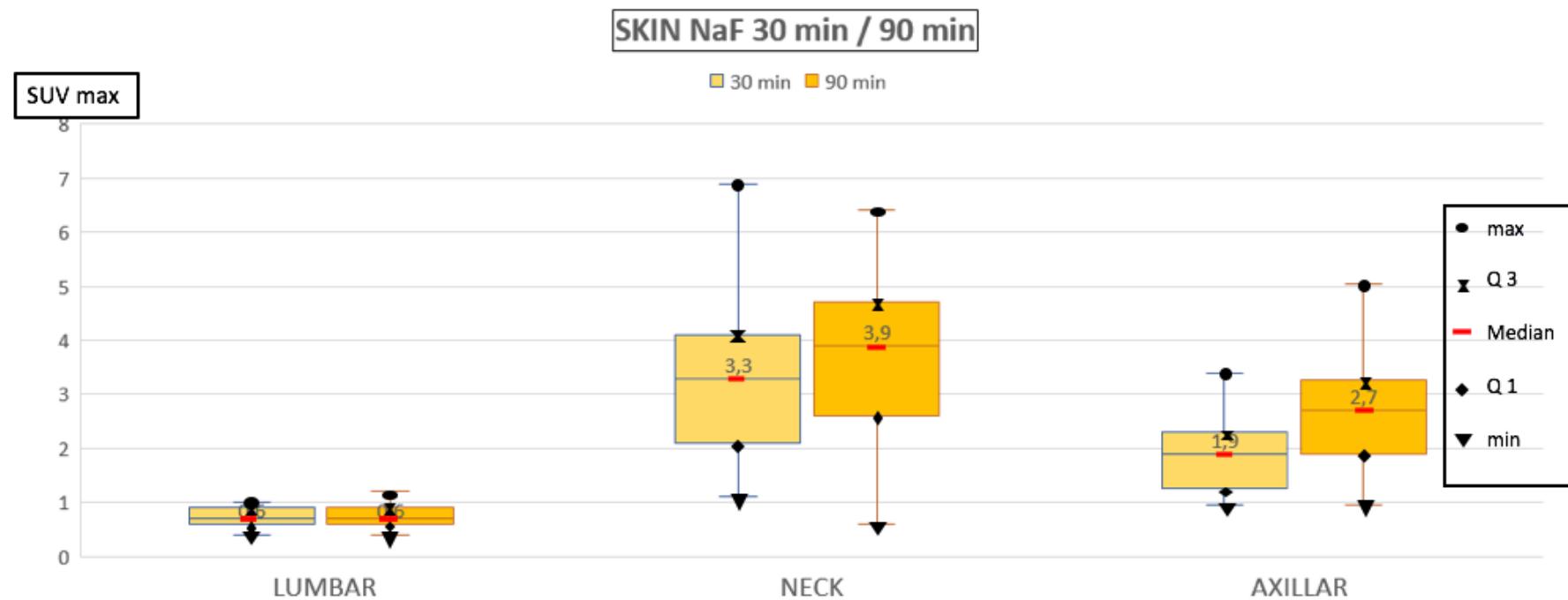
lésions vasculaires



lésions cutanées : peau saine vs lésée



lésions cutanées : temps précoce vs tardif



👉 Identifier et quantifier la répartition calcique dans le PXE

Faisabilité d'évaluer les calcifications ectopiques cutanées et vasculaires en TEP-TDM

➤ Sites lésionnels préférentiels vasculaires et cutanés

- Vasculaire : artère fémorale
- Cutané : zones de flexion (plis axillaires et nuque)

➤ Sites indemnes de toute lésion

- Vasculaire : artère poplitée
- Cutané : région lombaire

Leftheriotis *et al*, The contribution of arterial calcification to peripheral arterial disease in PXE,
PLoS ONE, 2014

👉 Etudier la relation entre répartition calcique (¹⁸F-NaF) et inflammation (¹⁸F-FDG)

VASCULAIRE

- Activité ¹⁸F-NaF augmentée :
 - Processus ostéogénique ACTIF
 - Différenciation CML = Ostéoblaste-like
 - Cible potentielle pour de futures thérapeutiques
- Pas d'augmentation de l'activité du ¹⁸F-FDG
 - étude transversale-patients calcifiés
 - effet de volume partiel ?
 - processus de réparation ?

CUTANE

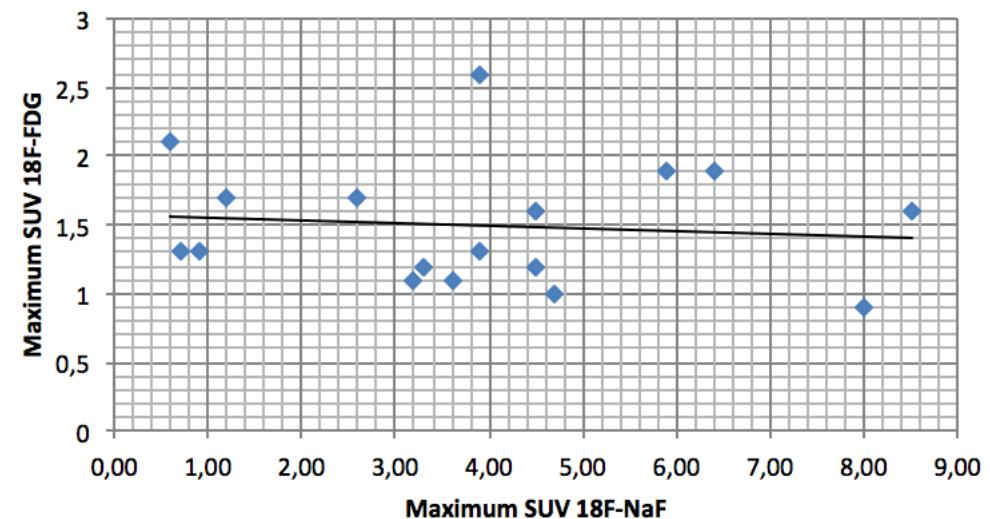
- augmentation de l'activité du ¹⁸F-NaF
- augmentation de l'activité du ¹⁸F-FDG
- inflammation sous jacente > maintient les lésions cutanées > calcification (cicatrisation) ?
 - processus ostéogénique entretient le processus inflammatoire ?

👉 Comparer l'activité du **18F-NaF** des parois artérielles au score calcique mesuré en TDM.

- Détection précoce (NaF) : intérêt **diagnostique** = **CALCIFICATIONS MOLECULAIRES**
- Evaluation de l'activité de la maladie : intérêt **pronostique**

👉 Etudier la corrélation entre l'activité en ^{18}F -FDG et ^{18}F -NaF des atteintes cutanées et vasculaires.

- absence de corrélation significative mise en évidence entre ^{18}F -FDG et ^{18}F -NaF
- ex : nuque; $p = 0,7$



LIMITES

- Etude transversale (exploratoire)
- 1ère étude comparant le 18F-FDG et 18F-NaF en TEP-TDM dans cette pathologie.
- Absence de groupe contrôle pour des raisons éthiques
- Contrôle intra-patient possible (zones saines vs zones lésées)
- Effet de volume partiel en travaillant sur des petites structures (vaisseaux)

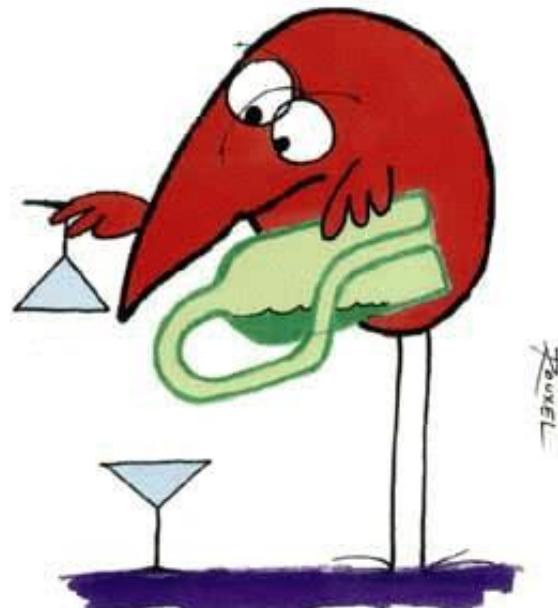
CONCLUSION



**TEP-TDM 18F-NaF DETECTION
PRECOCE CALCIFICATIONS
MOLECULAIRES DU PXE**

MERCI DE VOTRE ATTENTION

Les devises Shadok



S'IL N'Y A PAS DE SOLUTION
C'EST QU'IL N'Y A PAS DE PROBLÈME.