

# 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

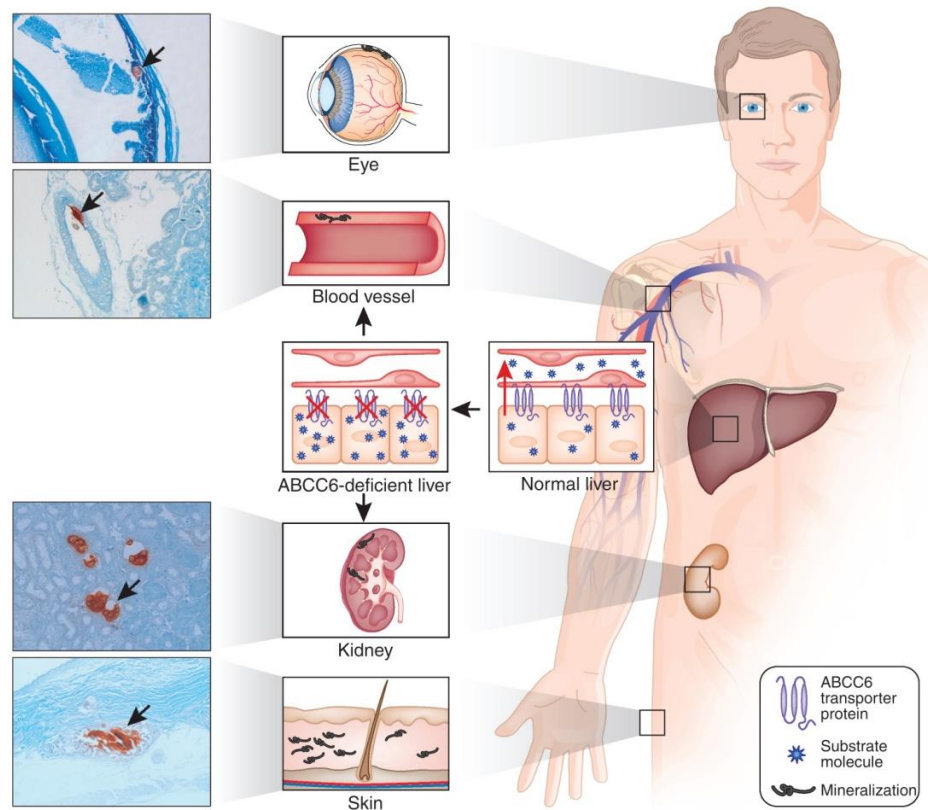
PIERRE-JEAN MENTION

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

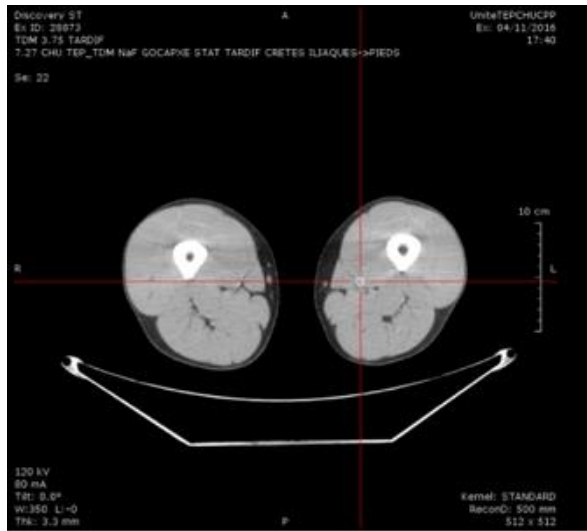
➤ syndrome cutané-oculo-vasculaire

# Atteinte cutanée

---



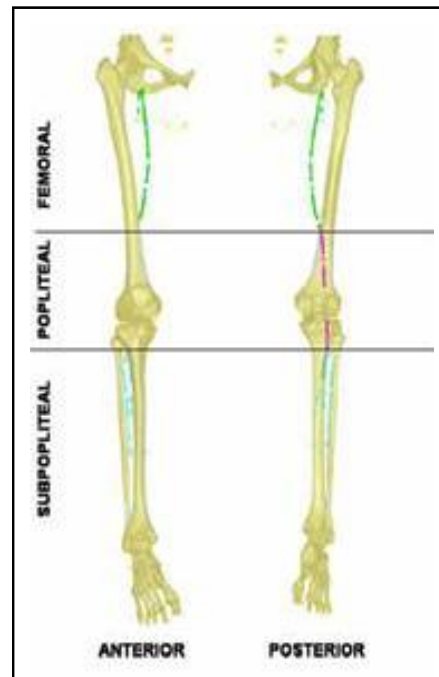
- dystrophie calcifiée des fibres élastiques
- lésions élastorrhexiques
- papules jaunâtres
- biopsie : coloration Von Kossa
- zones bastions : cou, plis



# Atteinte vasculaire

- médiacalcosse = 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.

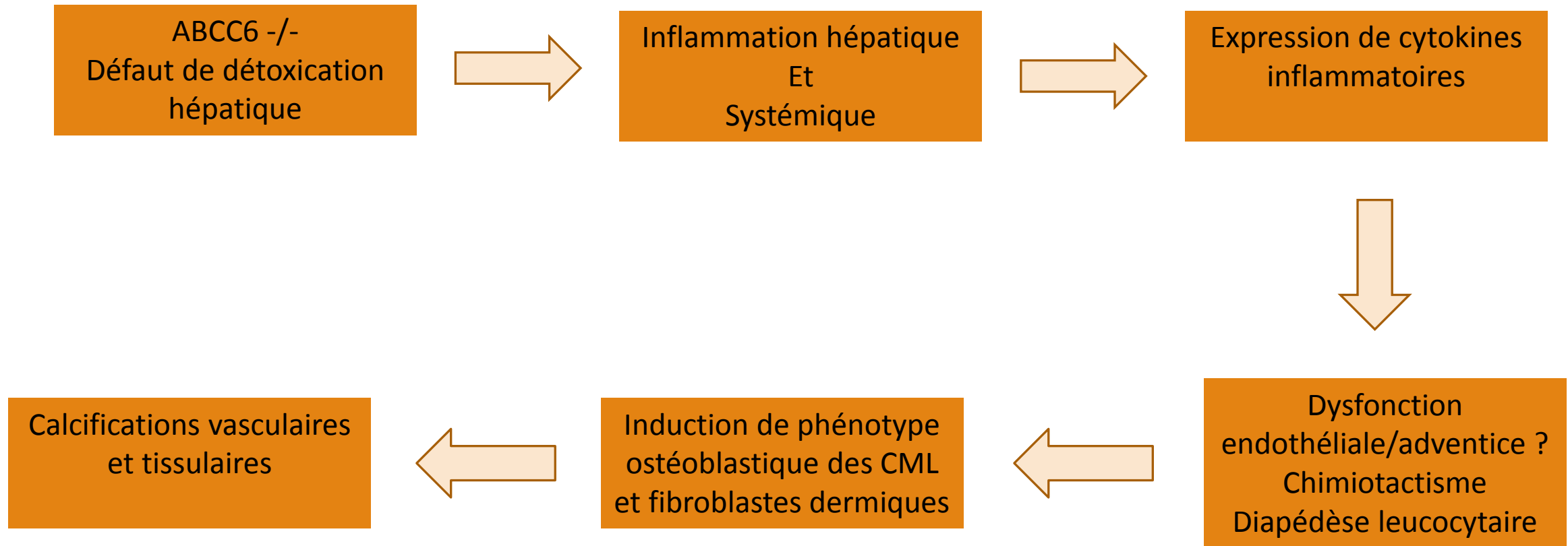
☞ identifier les plaques athérosclérotiques à haut risque de rupture dans la pathologie coronarienne.

❖ 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

---



An iceberg floating in the ocean. The small tip above the water surface represents the visible part of a phenomenon, while the much larger, submerged part represents the hidden, underlying causes. The water is a deep blue, and the sky is a lighter blue with some clouds.

**CALCIFICATIONS  
TDM**

**CALCIFICATIONS  
MOLECULAIRES  
TEP-NaF ?**

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



# OBJECTIFS

---

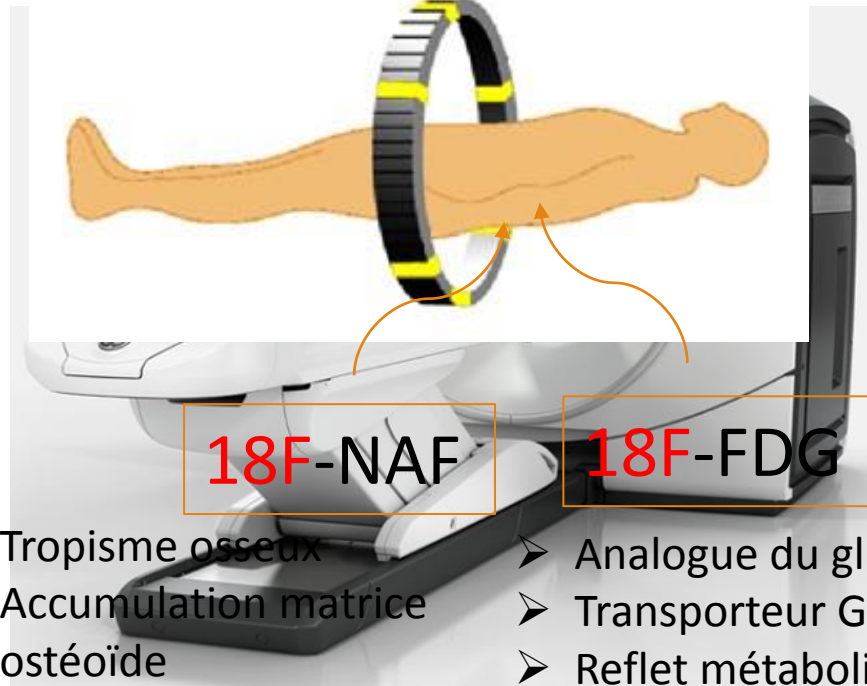
- ☞ Etudier les mécanismes physiopathologiques sous jacents au phénotype calcifiant du PXE.
- Identifier et quantifier la répartition calcique dans le PXE (calcifications vasculaires et cutanées) en TEP-TDM au  **$^{18}\text{F}$ -NaF**.
- Etudier la **relation** entre répartition calcique ( $^{18}\text{F}$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



- Tropisme osseux
- Accumulation matrice ostéoïde
- Reflet remodelage osseux
- ☞ OSTEOGENESE
- Analogue du glucose
- Transporteur GLUT
- Reflet métabolisme cellulaire
- ☞ INFLAMMATION

RECONSTRUCTION



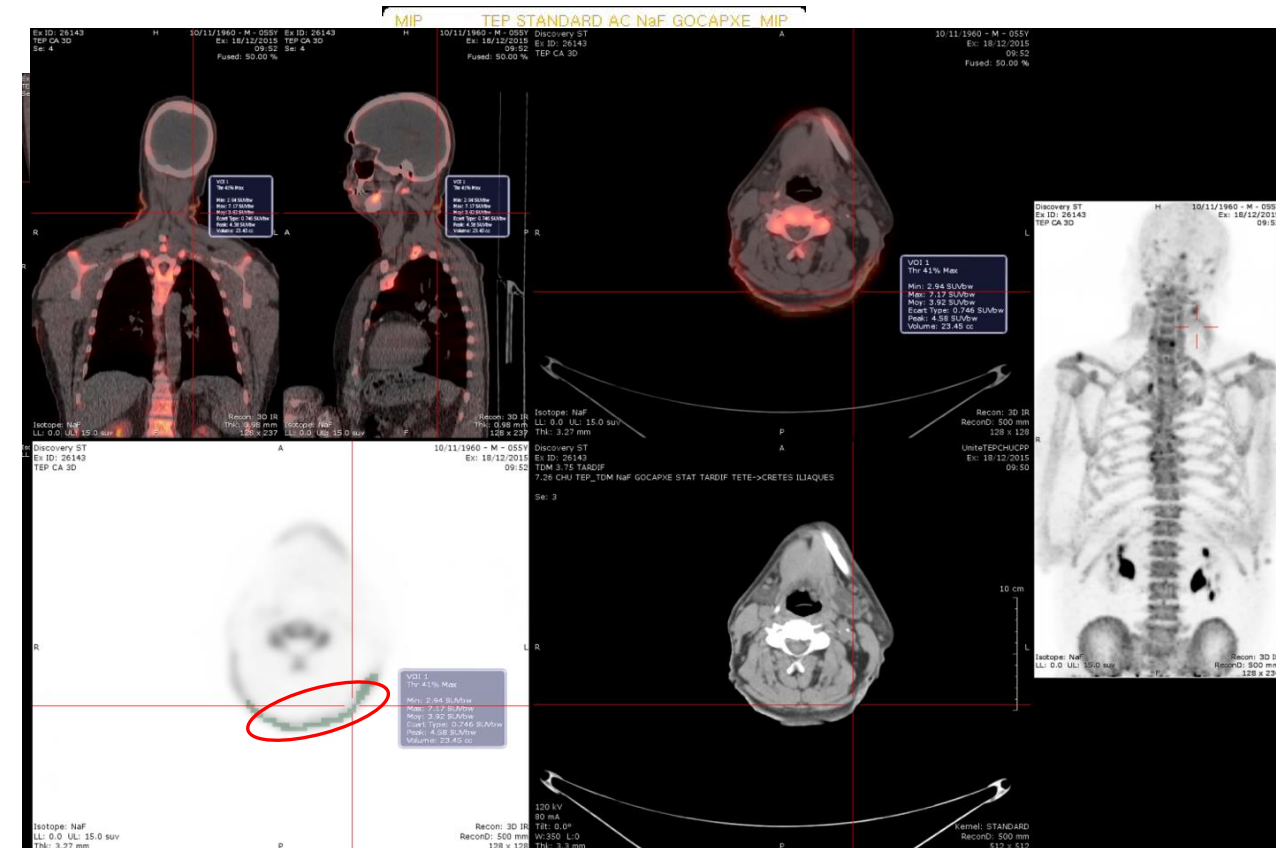
# ANALYSE DES IMAGES

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

concentration d'activité

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

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

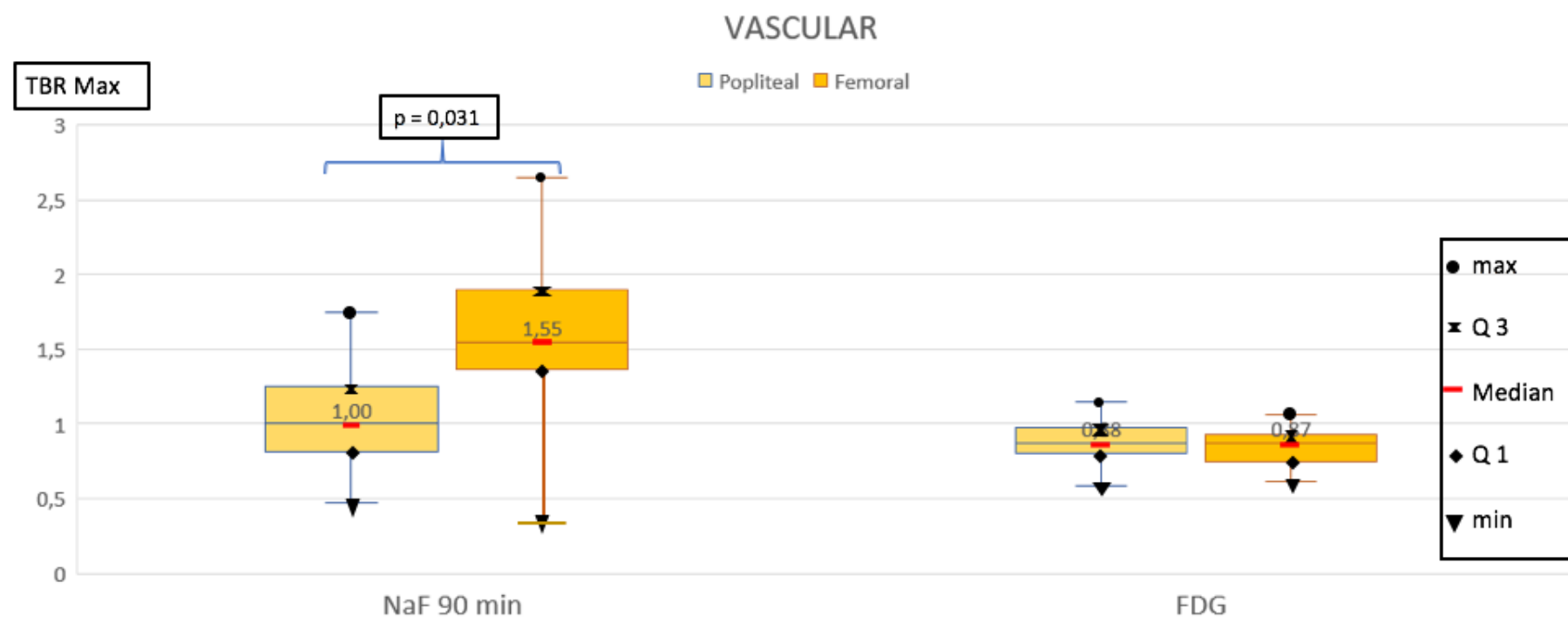


# ANALYSE STATISTIQUE

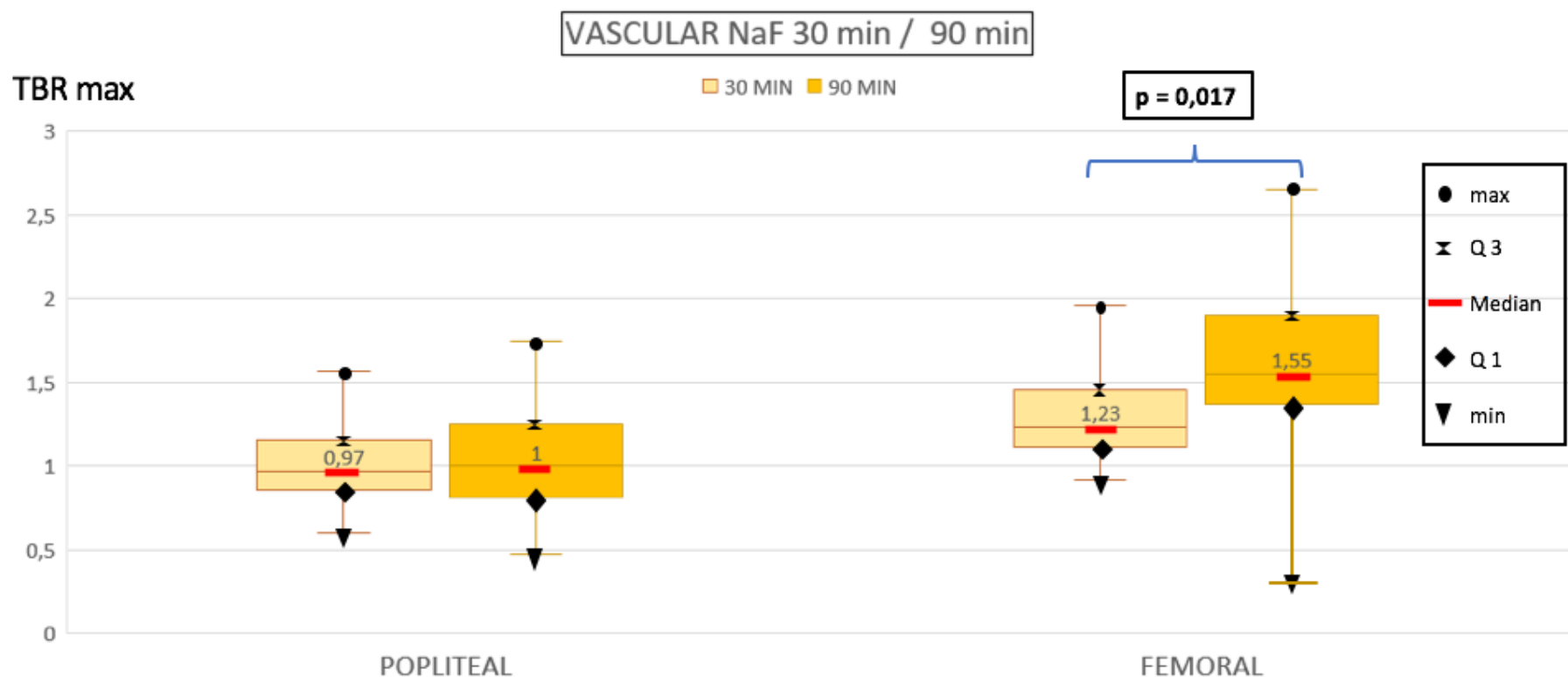
---

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

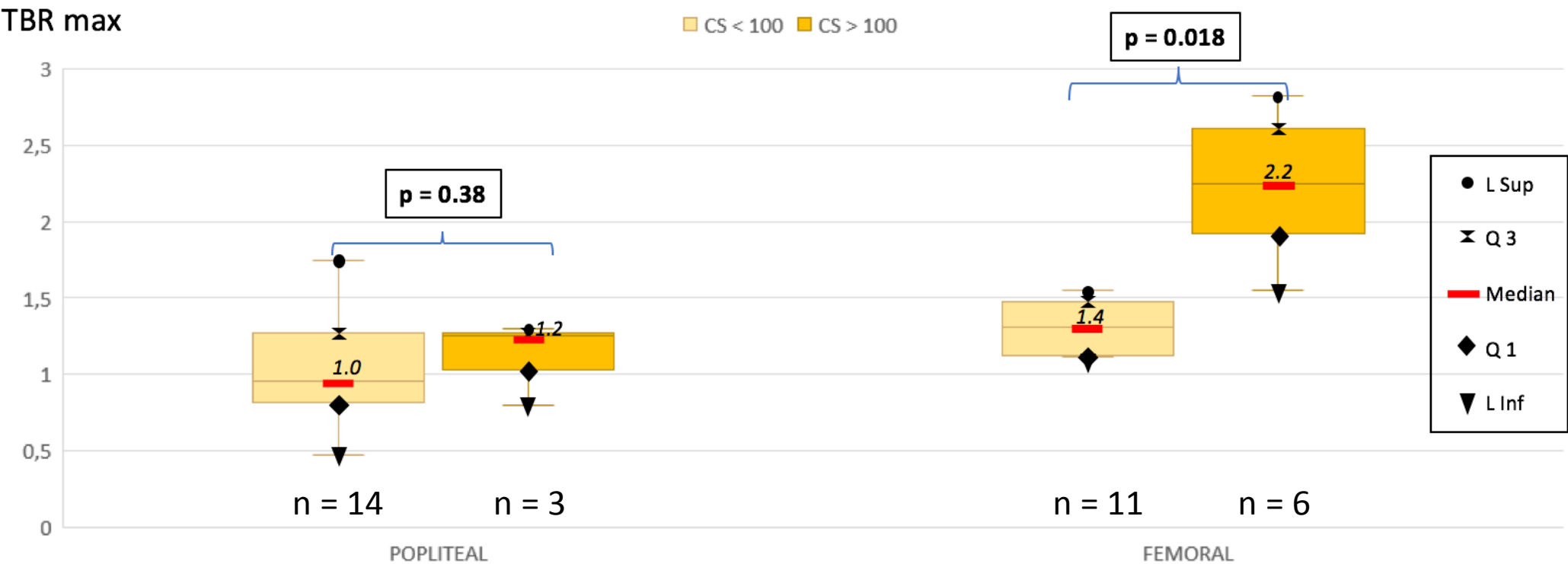
# lésions vasculaires : fémorale vs poplitée



# lésions vasculaires : temps précoce vs tardif

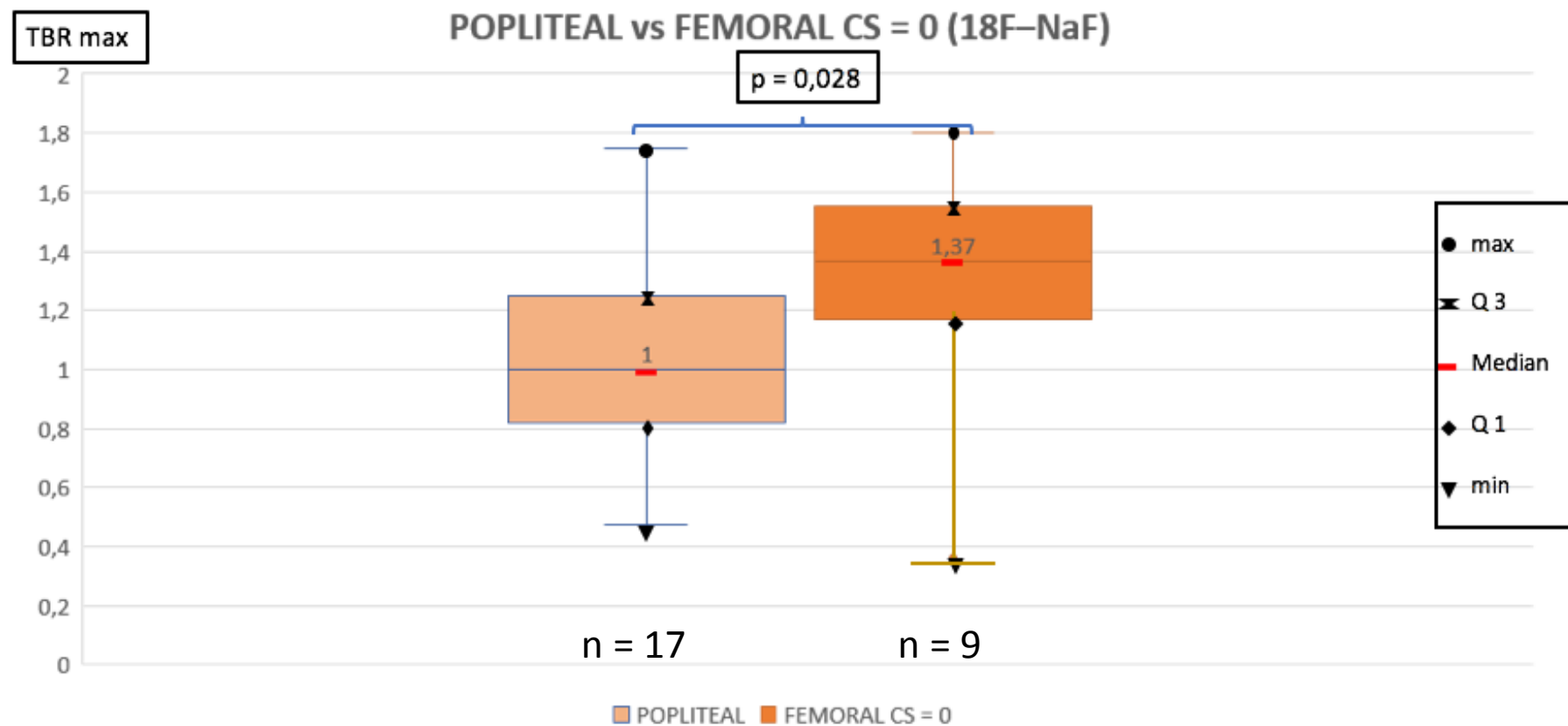


# lésions vasculaires : NaF/score calcique

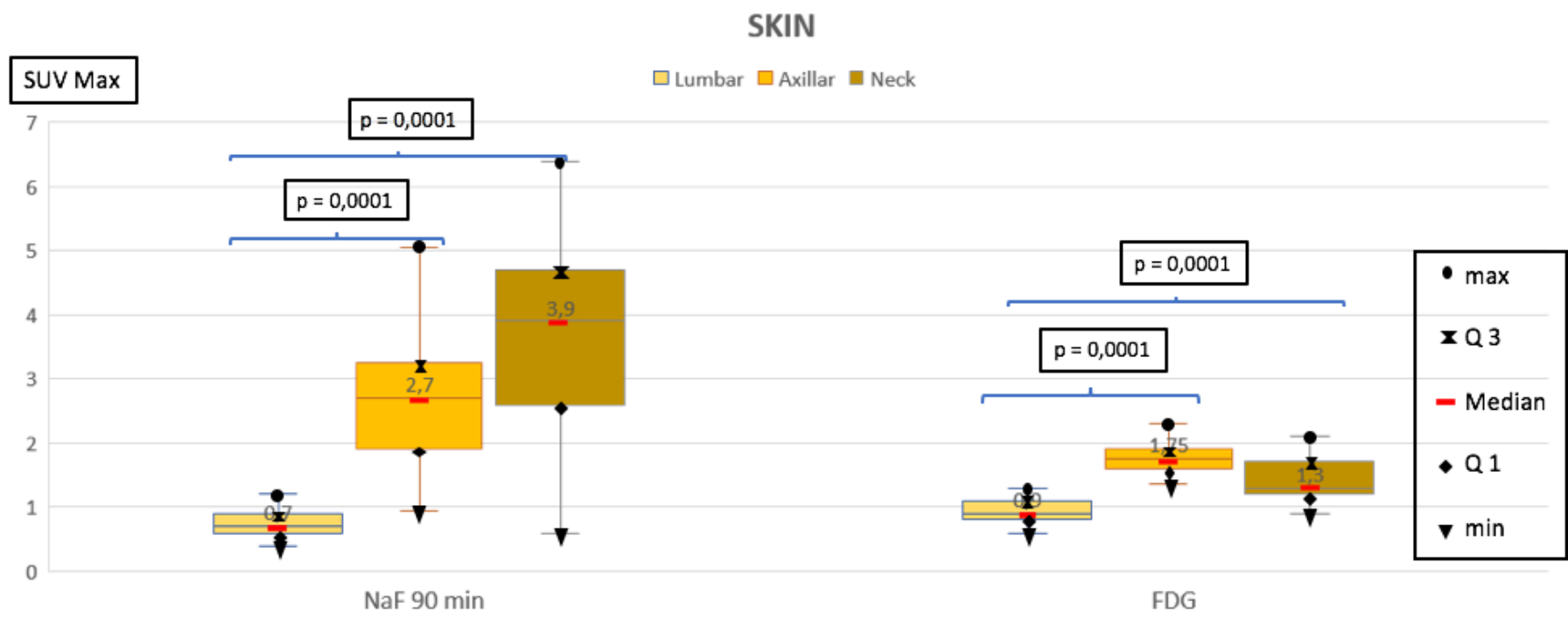




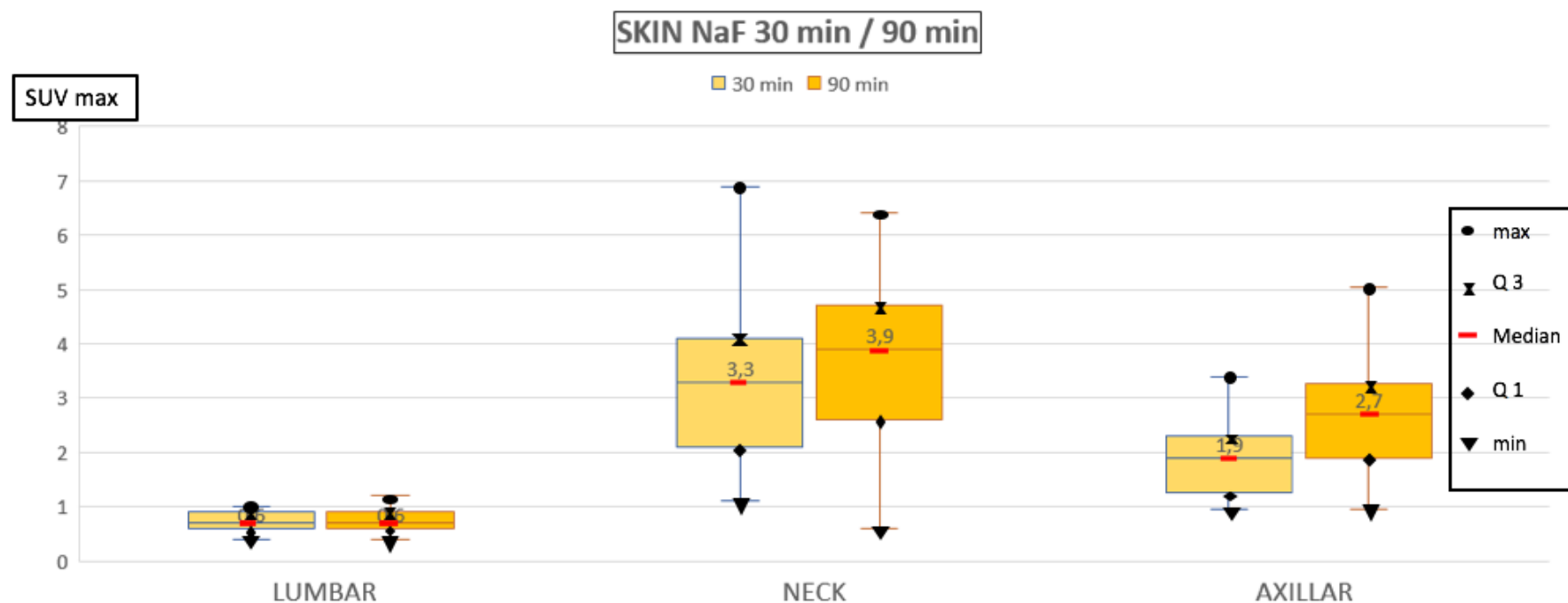
# lésions vasculaires



# 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 ( $^{18}\text{F}$ -NaF) et inflammation ( $^{18}\text{F}$ -FDG)

---

### VASCULAIRE

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

### CUTANE

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

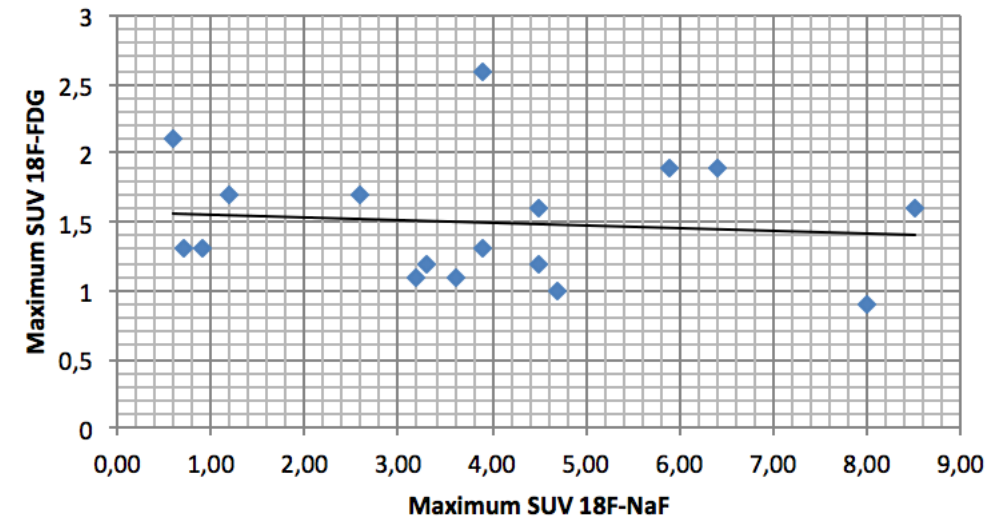
☞ Comparer l'activité du  $^{18}\text{F}$ -NaF des parois artérielles au score calcique mesuré en TDM.

---

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

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

- absence de corrélation significative mise en évidence entre  $^{18}\text{F}$ -FDG et  $^{18}\text{F}$ -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

---



# 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.