

**MANIFESTATIONS  
CARDIO-VASCULAIRES  
DU PSEUDOXANTHOME ELASTIQUE**



**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**



*présentée et soutenue publiquement le 16 Décembre 1997*

par

**Christel REIGNIEZ**

née le 9 Août 1969 à Cognac (Charente)

**EXAMINATEURS de la THESE**

Monsieur le Professeur J. BENSALD .....	PRESIDENT
Monsieur le Professeur J.-C. ALDIGIER .....	JUGE
Monsieur le Professeur J.-M. BONNETBLANC .....	JUGE
Monsieur le Professeur F. LABROUSSE .....	JUGE
Monsieur le Professeur M. LASKAR .....	JUGE
Monsieur le Docteur P. LACROIX .....	MEMBRE INVITE

**MANIFESTATIONS  
CARDIO-VASCULAIRES  
DU PSEUDOXANTHOME ELASTIQUE**



**T H E S E**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*présentée et soutenue publiquement le 16 Décembre 1997*

par

**Christel REIGNIEZ**

née le 9 Août 1969 à Cognac (Charente)

**EXAMINATEURS de la THESE**

Monsieur le Professeur J. BENSARD .....	PRESIDENT
Monsieur le Professeur J.-C. ALDIGIER .....	JUGE
Monsieur le Professeur J.-M. BONNETBLANC .....	JUGE
Monsieur le Professeur F. LABROUSSE .....	JUGE
Monsieur le Professeur M. LASKAR .....	JUGE
Monsieur le Docteur P. LACROIX .....	MEMBRE INVITE

# **UNIVERSITE DE LIMOGES**

## **FACULTE DE MEDECINE**

**DOYEN DE LA FACULTE :** Monsieur le Professeur **PIVA** Claude

**ASSESEURS :** Monsieur le Professeur **VANDROUX** Jean Claude  
Monsieur Le Professeur **DENIS** François

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES- PRATICIENS HOSPITALIERS**

\* C.S.= Chef de service

ADENIS Jean-Paul( CS)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIQUE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTHIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE

GAY Roger  
HUGON Jacques (C.S)  
LABROUSSE Claude  
LABROUSSE François (C.S)  
LASKAR Marc (C.S)  
LAUBIE Bernard (C.S)  
LEGER Jean-Marie (C.S)  
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)  
MABIT Christian  
MELLONI Boris  
MENIER Robert (C.S)  
MERLE Louis  
MOREAU Jean-Jacques (C.S)  
MOULIES Dominique  
NATHAN-DENISOT Nathalie  
PECOUT Claude (C.S)  
PERDRISOT Rémy  
PILLEGAND Bernard (C.S)  
PIVA Claude (C.S)  
PRALORAN Vincent (C.S)  
RAVON Robert (C.S)  
RIGAUD Michel (C.S)  
ROUSSEAU Jacques (C.S)  
SALLE Jean-Yves  
SAUTEREAU Denis  
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)  
TABASTE Jean-Louis  
TREVES Richard (C.S)  
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)  
VALLAT Jean-Michel  
VALLEIX Denis  
VANDROUX Jean-Claude (C.S)  
VERGNENEGRE Alain  
VIDAL Elisabeth (C.S)  
VIGNON Philippe  
WEINBRECK Pierre (C.S)

REANIMATION MEDICALE  
HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE  
REEDUCATION FONCTIONNELLE  
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE  
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE  
ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES  
PSYCHIATRIE D'ADULTES  
NEPHROLOGIE  
ANATOMIE CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE  
PNEUMOLOGIE  
PHYSIOLOGIE  
PHARMACOLOGIE  
NEUROCHIRURGIE  
CHIRURGIE INFANTILE  
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE  
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE  
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE  
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
MEDECINE LEGALE  
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION  
NEUROCHIRURGIE  
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE  
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION  
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
OTO-RHINO-LARYNGOLOGUE  
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE  
RHUMATOLOGIE  
CANCEROLOGUE  
NEUROLOGIE  
ANATOMIE  
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE  
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION  
MEDECINE INTERNE  
REANIMATION MEDICALE  
MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERALE DE LA FACULTE CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

Je dédie cette thèse :

à mon Père, pour son amour et son aide précieuse.

à Olivier pour ses encouragements et sa compréhension.

à ma Mère et son Compagnon, pour leur soutien.

à Sarah et Marie.

à mes Beaux-Parents.

à ma Grand-Mère paternelle.

à la mémoire de mon Grand-Père paternel.

à mes Grands Parents maternels.

à ma tante Annie, son mari et leurs enfants.

à Irène.

à Claude et Lili.

à mes Amis indispensables et toujours présents.

## **A notre Président de thèse**

**Monsieur le Professeur BENSAID**

Professeur des Universités de Clinique Médicale Cardiologique

Médecin des Hôpitaux

Chef de service.

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse. Nous avons apprécié votre encouragement tout au long de nos études.

Veillez trouver l'expression de notre respect et de notre reconnaissance.

## **A nos juges**

**Monsieur le Professeur ALDIGIER**  
Professeur des Universités de Néphrologie  
Médecin des Hôpitaux

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de faire partie de ce jury.

Nous apprécions vos qualités humaines et l'intérêt que vous portez à notre formation.

Veillez trouver ici le témoignage de notre respect.

**Monsieur le Professeur BONNET BLANC**  
Professeur des Universités de Dermatologie  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de service

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger cette thèse.

Vous nous avez accueilli dans votre service et fait bénéficier de votre savoir.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

**Monsieur le Professeur LABROUSSE**

Professeur des Universités d'Anatomie Cytologie pathologique

Biologiste des Hôpitaux

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre respect.

**Monsieur le Professeur LASKAR**

Professeur des Universités de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire.

Chirurgien des Hôpitaux

Chef de service

Vous avez accepté de nous guider dans la réalisation de cette thèse. Nous vous remercions pour votre enseignement, votre disponibilité et votre accueil toujours bienveillant.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude.



**Monsieur le Docteur LACROIX**

Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez confié ce travail et accepté avec gentillesse et spontanéité de le juger.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère respect

Je remercie tous ceux et celles qui m'ont enseigné la médecine et m'ont aidé tout au long de mes études.

# *PLAN*

INTRODUCTION

CHAPITRE I HISTORIQUE

CHAPITRE II PSEUDOXANTHOME ELASTIQUE

CHAPITRE III OBSERVATION

CHAPITRE IV LES MANIFESTATIONS  
CARDIO-VASCULAIRES  
DU PSEUDOXANTHOME ELASTIQUE

CHAPITRE V FORMES CLINIQUES  
DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS  
ASSOCIATIONS AVEC LE P.X.E.

CHAPITRE VI DISCUSSION

CHAPITRE VII SURVEILLANCE ET TRAITEMENT  
DU PSEUDOXANTHOME ELASTIQUE

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

# ***INTRODUCTION***

Le Pseudoxanthome élastique (P.X.E.) ou Syndrome de GRÖNBLAD-STRANDBERG-TOURAINÉ ou Élastorrhéxie systématisée est une dysplasie héréditaire (18), rare, du tissu conjonctif, au même titre que la maladie de MARFAN, le syndrome d'EHRLERS-DANLOS, et bien d'autres.

Cette maladie de système se définit par une physiopathologie particulière, associant une fragmentation, une minéralisation, puis une dégénérescence du tissu élastique, des modifications du collagène et des quantités anormales de protéoglycanes.

Le tissu élastique qui est largement réparti dans l'organisme se trouve principalement au niveau de la peau, des parois vasculaires, des poumons et de la membrane oculaire de BRUCH.

Cette répartition explique donc que les points d'impacts cliniques de la maladie soient responsables d'une atteinte cutanée (papules jaunâtres au niveau des plis de flexion), des lésions oculaires (stries angioïdes) et des lésions artérielles (artériopathie oblitérante non athéromateuse).

Son atteinte pluri-viscérale fait intervenir de nombreux spécialistes pour établir le diagnostic et effectuer la surveillance ultérieure.

A côté des formes complètes typiques associant la triade cutanée, oculaire et vasculaire, il existe des formes incomplètes avec une ou deux localisations rendant le diagnostic difficile.

# ***CHAPITRE I***

## ***HISTORIQUE***

La découverte du P.X.E. s'est faite en plusieurs étapes

### ***1 La période anatomo-clinique***

#### **1. 1 Découverte des lésions cutanées**

La première description de la maladie est cutanée due à RIGAL en 1881 (181) dans "son observation pour servir à l'histoire de la Chéloïde diffuse Xanthélasmique".

Puis en 1884, Félix BALZER (10), médecin français, directeur du laboratoire de l'hôpital St Louis à Paris, décrit le cas d'un maçon de 49 ans présentant depuis l'enfance des lésions cutanées jaunâtres xanthomateuses au niveau des plis de flexion qu'il appelle "Xanthélasma Planum" du fait de sa ressemblance avec un xanthome.

Lors de ses études histologiques, il observe des graines élastiques composées de fibres élastiques rompues et hypertrophiées au niveau de la peau et du coeur.

En 1889, un autre cas est rapporté par Marie-Anatole CHAUFFARD (40) (médecin français), il s'agit également d'un maçon de 35 ans qui présente des lésions cutanées depuis l'âge de 26 ans, qui sont de couleur pâle, jaune chamois, parfaitement symétriques, exclusivement au niveau des plis de flexion, regroupées en paquets de plaques confluentes légèrement surélevées. Par ailleurs, en plus des manifestations cutanées, le patient présentait des hémorragies digestives massives et répétées, une diminution des pouls périphériques et une baisse de l'acuité visuelle.

Mais CHAUFFARD comme BALZER ne peut faire le diagnostic. Les désordres cutanés qu'ils rapportaient ne concernaient aucune classification clinique ou histologique établie.

Jean DARIER en 1896 (62) trouva finalement l'issue. CHAUFFARD invita DARIER à examiner son patient. Jean DARIER étudia le patient à la fois cliniquement et histopathologiquement reconnaissant immédiatement les mêmes altérations du tissu élastique que celles qu'avaient rapporté BALZER sur son patient.

En août 1896, DARIER leva la confusion dans sa présentation au 3<sup>ème</sup> Congrès International de Dermatologie à Londres et créa l'autonomie anatomo-clinique de la maladie, la soustrayant définitivement au cadre des Xanthomatoses et propose le terme de : "PSEUDOXANTHOME ELASTIQUE" ou "ELASTORRHEXIS".

### 1. 2 Les lésions oculaires

En 1889, R.W. DOYNE (69) puis en 1891, PLANGE (170) étudient des lésions oculaires au fond d'oeil : ils parlent de lignes irrégulières, ébréchées autour des disques. Ils étudient ces lésions sans les rattacher à la maladie.

C'est en 1892 que KNAPP (112) en observant une rétinopathie similaire, appela ces lignes dentelées "des stries angioïdes".

Plus tard en 1903, HALLOPEAU et LAFFITE (91) commencent à supposer qu'un lien peut exister entre les lésions oculaires et cutanées

### 1. 3- L'unification

C'est en 1929 que le lien entre le Pseudoxanthome de DARIER et les stries angioïdes de la rétine est fait grâce à Ester GRÖNBLAD (89), un ophtalmologiste et James STRANDBERG (197) un dermatologue, tous deux Suédois, qui rapportent le cas d'un patient avec des lésions cutanées et oculaires typiques et insistent sur les anomalies du tissu élastique comme dénominateur commun entre la pathologie oculaire et cutanée.

Suite à leur publication le Pseudoxanthome Elastique est appelé "Syndrome de GRÖNBLAD-STRANDBERG".

### 1. 4 Les atteintes artérielles

En 1940, TOURAINÉ (207) décrit en plus de l'atteinte cutanée et oculaire des lésions artérielles qu'il rattache à une altération de l'appareil conjonctivo-élastique. Il s'agit donc maintenant d'une véritable maladie de système appelée Elastorrhexie systématisée.

## **2 La période histopathologique**

En 1944, CARLBORG (33) apporte la première étude bien documentée sur les calcifications du tissu élastique en étudiant un groupe de 29 patients Suédois atteints de la maladie.

En 1962, EDDY et FARBER (17) présentent le plus important compte-rendu littéraire à ce jour, résumant les découvertes chez 200 patients retrouvées dans la littérature.

En 1963, GOODMAN & ASSOCIES (18) présentent aussi une revue des principales caractéristiques cliniques et angiographiques.

En 1972, POPE (172) présente une étude et propose une classification selon les critères cliniques et génétiques.

En 1979, DANIELSEN (58) insiste sur les caractéristiques de l'atteinte des fibres élastiques en microscopie optique et électronique.

En résumé depuis 1960 de nombreuses études furent publiées portant soit sur la génétique, soit sur les aspects biochimiques et histochimiques.

Les acquisitions récentes sont dues aux techniques sophistiquées d'enzymo-histo-chimie et d'hybridation moléculaire, mais il persiste encore de nombreuses inconnues.

# ***CHAPITRE II***

## ***LE PSEUDOXANTHOME***

### ***ELASTIQUE***

#### ***1 Epidémiologie***

##### **1. 1 Prévalence**

Les estimations de la prévalence du P.X E. dans la population varie de 1 pour 70 000 habitants à 1 pour un million d'habitants.

Le chiffre exact est inconnu car il existe des variations importantes entre les auteurs, pour ALTMANN (4) elle serait approximativement de 1 pour 70 000 habitants à Seattle et Washington alors que pour Mc KUSICK (130) elle serait de plus de 1 pour 160 000 habitants aux Etats-Unis.

Par ailleurs il existe de nombreux cas inconnus dans la population générale. Mais il semble qu'une prévalence évaluée à 1 pour 100.000 habitants soit le chiffre le plus le courant (152).

Si l'on compare ce chiffre avec la prévalence d'autres dysplasies héréditaires du tissu conjonctif on s'aperçoit que pour le syndrome de MARFAN la prévalence est de 1,4 pour 100 000 habitants, pour le syndrome d' EHLERS-DANLOS seulement environ 150 cas ont été rapportés dans la littérature mondiale, pour le CUTIS LAXA seulement 50 cas ont été découverts.

Le groupe des Mucopolysaccharidoses a une prévalence aux environs de 1 pour 100 000 habitants comme celle du P.X.E.



## 1. 2 Démographie

Il ne semble exister aucune prédilection raciale particulière, ni de facteur géographique prédominant.

Par contre un facteur épidémiologique significatif a été observé dans la plupart des études (sauf celles de CONNOR (49) et ECHAVE (72)) : c'est la prédominance féminine approximativement 2 pour 1 (153)

## 1. 3 Age d'apparition de la maladie

L'âge de découverte est variable selon les manifestations cliniques.

Le P. X E. se rencontre plus volontiers chez le sujet jeune chez lequel les signes cutanés amènent au diagnostic.

Il s'observe parfois dans l'enfance mais certains cas ont été signalés après 60 ans, ce sont plutôt les signes artériels qui permettent le diagnostic à cet âge là (37)

Il est important de savoir qu'il existe un laps de temps entre l'âge d'apparition de la maladie et le diagnostic de celle-ci, qui est en moyenne de 9 ans. Ce laps de temps empêchant donc une prise en charge médicale précoce.

## 1. 4 Pronostic

Bien qu'il soit connu que les patients atteints de P.X.E. ont un taux de survie plus faible que la population générale, le chiffre exact est inconnu.

L'étude de Mc KUSICK (130) portant sur 52 patients à l'hôpital John's Hopkins a mis en évidence qu'environ 50 % des patients sont morts à 50 ans, le plus souvent de complications du P.X.E.

Mais le taux de survie réel est probablement meilleur que ce qui a été observé par Mc KUSICK qui avait réuni un groupe de patients avec de graves complications.

La possibilité d'améliorer le taux de survie est envisageable du fait que le P.X.E. touche le système cardio-vasculaire ; dans l'étude d'ALINDER et BOSTRÖM (3) portant sur 27 patients, douze d'entre eux étaient morts entre 60 et 90 ans dont 9 de maladies cardio-vasculaires.

A noter qu'il existe des facteurs de pronostics de la maladie qui sont :

- l'âge du patient,
- le pourcentage de surface cutanée atteinte,
- l'existence de complications rétinienne,
- l'existence de manifestations cardio-vasculaire,
- la durée d'évolution de la maladie,
- la consommation tabagique,
- la prise d'oestro-progestatifs,
- le nombre de grossesses,
- le diabète,
- l'importance du régime calcique dans l'enfance,
- les anomalies du bilan lipidique (hypertriglicéridémie),
- la concentration de calcium, phosphore et magnésium dans la peau,

Il est possible d'agir sur certains de ces facteurs.

## **2 Génétique**

Très tôt, dès 1940, TOURAINE (207) note le caractère familial de cette maladie : il avait trouvé 46 familles où au moins 2 sujets étaient atteints.

De nombreuses études ( RODMAN (38), COFFMAN et SOMMERS (46)) considéraient le P.X.E. comme une maladie à transmission récessive pure.

Des études plus récentes, comme celles de POPE (173) en 1972-1973 ont permis de mettre en évidence un double mode de transmission : dominant et récessif.

Il étudia un groupe de 142 Britanniques et proposa une classification (171) avec 4 types de P.X.E. bien distincts cliniquement :

- Le type autosomique récessif 1
  - forme sporadique
  - la plus fréquente des formes récessives
  - intermédiaire entre les deux types dominants avec des lésions cutanées typiques au niveau des plis de flexion, et des lésions oculaires et vasculaires minimes.

- Le type autosomique récessif 2
  - plus rare mais très caractéristique
  - l'atteinte cutanée est généralisée sans atteinte des autres systèmes.
  
- Le type autosomique dominant 1
  - atteinte cutanée classique
  - complications oculaires sévères (choroïdorétinite, rétinopathie dégénérative, cécité précoce)
  - complications cardio-vasculaires graves responsables d'un mauvais pronostic vasculaire.
  
- Le type autosomique dominant 2
  - moins grave que le type 1 dominant
  - atteinte cutanée dans 24% des cas
  - atteintes oculaires et vasculaires minimales

Les types autosomiques récessif 1, autosomique dominant 1 et 2 diffèrent par la sévérité des complications oculaires et cardio-vasculaires.

Cette classification a été obtenue en s'appuyant sur l'aspect clinique et l'arbre généalogique des sujets. L'analyse des résultats montrait une transmission dominante :

- en effet les patients dont les parents ne présentaient aucun signe clinique, avaient été considérés comme récessifs.

En 1987, LEBWOHL (121) a pu montrer par des études anatomo-pathologiques que le P.X.E. a une expressivité clinique variable.

Il pratiqua des biopsies cutanées chez 10 patients présentant des stries angioïdes au fond d'oeil mais n'ayant pas d'atteinte cutanée visible. Ces biopsies ont été réalisées sur des cicatrices et sur la peau saine au niveau des plis de flexion ; Six histologies de cicatrices et trois biopsies de plis de flexion étaient caractéristiques du P.X.E.

Ces résultats permettent d'émettre deux hypothèses :

- ◇ la transmission serait autosomale dominante à pénétrance variable
- ◇ il existerait une expression mineure de la forme autosomique récessive chez un porteur hétérozygote.

Quant à VILJOEN (214), il propose à la même époque après avoir étudié 39 patients descendants exclusivement d' Afrikaners, le type "Afrikaner" autosomique récessif, qui associe une atteinte cutanée et vasculaire minime mais des lésions oculaires graves.

Quoiqu'il en soit, les données récentes (NEDLER (152)) montrent que le P.X.E. a une transmission autosomique récessive dans 97% des cas et une transmission autosomique dominante dans 3% des cas. Les modes de transmissions ainsi que les facteurs environnementaux expliquent la grande hétérogénéité clinique de la maladie (171).

Le gène responsable du P.X.E. n'est pas encore identifié, mais se situe probablement sur le gène de l'élastine au niveau du chromosome VII (153).

La consanguinité est retrouvée dans 5% des cas mais elle est certainement sous estimée.

### **3 Anatomopathologie**

Le diagnostic anatomo-pathologique garde une valeur fondamentale.

La description histologique par DARIER (62) en 1896 a permis la création de l'autonomie anatomo-clinique et la dénomination de la maladie.

#### **3. 1 Rappel anatomo-pathologique sur la structure du tissu conjonctif.**

Le tissu conjonctif (180) est très répandu dans l'organisme, il contient des cellules et des fibres extra-cellulaires enchâssées dans une substance fondamentale fluide et amorphe.

Selon le degré de densité des fibres on distingue :

- le tissu conjonctif lâche
- le tissu conjonctif dense

Le tissu conjonctif du derme est un tissu lâche, formé d'une matrice glycoprotéique extra-cellulaire constituée :

- de protéines fibreuses formant les fibres collagènes et les fibres élastiques

- de la substances fondamentale

ces deux éléments sont sécrétés par les fibroblastes.

◆ **Le fibroblaste (152)**

Il a deux activités :

- une activité catabolique attestée par les lysosomes
- une activité de synthèse.

En effet il synthétise les éléments constituant la matrice extra-cellulaire sous forme de précurseurs intra-cellulaires glycosylés qui terminent leur maturation en dehors de la cellule en fonction de la zone concernée et de l'âge du patient.

◆ **Les fibres collagènes (23, 209)**

Le collagène est la protéine la plus abondante (30%) dans le corps humain.

Il sert de charpente, donne sa forme au corps et est doué d'une grande résistance mécanique.

Il est synthétisé dans le fibroblaste, a une maturation d'abord à l'intérieur du cytoplasme, puis à l'extérieur de la cellule (141).

◆ **Le tissu élastique : les fibres élastiques (18)**

représente environ 2% du poids sec de la peau.

On peut le mettre en évidence par :

- la coloration à l'orcéine
- la coloration à l'hématoxyline ferrique de VERHOEFF
- la coloration à l'hématéine éosine

La fibre élastique (58) est formée par :

- les microfibrilles
- l'élastine.

La fibre élastique jeune contient une majorité de microfibrilles puis elle se charge progressivement en élastine, les microfibrilles vont alors former une fine lame périphérique.

⇒ Les microfibrilles

sont donc disposées en périphérie et donnent la conformation des fibres élastiques (1).

Elles sont synthétisées par les fibroblastes, surtout dans les cellules musculaires lisses des artères.

Ce sont des glycoprotéines de structure sécrétées séparément de l'élastine.

⇒ L' élastine (185)

Elle est synthétisée par les ribosomes des fibroblastes sous la forme d'un précurseur la Tropoélastine qui correspond à l'élastine soluble, fibrillaire; Puis cette tropoélastine, qui est riche en lysine, va subir une maturation (élastogénèse) au sein de la substance fondamentale et devenir l'élastine proprement dite ou encore élastine mature qui est insoluble.

La différence principale entre l'élastine mature et la tropoélastine est au niveau du taux de résidus de lysine.

Lors de l'élastogénèse, il y a conversion des résidus de lysine en ponts desmosine-isodesmosine comme l'explique SANDBERG (185). Ces ponts forment alors de solides liaisons entre les fibres de Tropoélastine (c'est le cross-linkage). L' élastine devient alors insoluble et mature.

L' élastine est présente au niveau des cellules musculaires lisses et des fibroblastes de la média et de l'adventice.

Les microfibrilles qui sont riches en acides aminés polaires forment une trame électro-négative sur laquelle se dépose la tropo-élastine riche en lysine chargée positivement. Il y a alors une réticulation, c'est à dire quatre résidus de lysine interagissent grâce à une lysyl-oxydase et donnent des ponts desmosine-isodesmosine qui vont former de solides liaisons entre les fibres de tropoélastine (210) (c'est le cross-linkage). L'élastine réticulée est alors enlacée dans un réseau de collagène et de protéoglycanes.

Puis sous l'action d'une élastase, présente dans :

le pancréas, les leucocytes, les macrophages, les plaquettes, le tissu artériel, l'élastine est fragmentée.

Elle a une grande affinité pour les lipides ce qui provoque une perte de ses propriétés élastiques. Sa sensibilité à l'élastolyse est augmentée par la fixation du calcium et des lipides.

#### ◆ La substance fondamentale

est un gel muco-polysaccharido-glycoprotéique qui assure les échanges d'eau, d'ions et de petites molécules entre le sang et les tissus.

Elle est constituée de :

##### - *Protéoglycanes*

qui forment l'essentiel de la substance fondamentale

Il en existe au moins huit types : exemple dans la peau il y a surtout l'acide hyaluronique, le dermatame sulfate et en quantité moindre la chondroïtine 4 sulfate et la chondroïtine 6 sulfate.

En 1986, LONGAS (125) a montré que les patients atteints de P.X.E. présentaient dans la peau un taux plus élevé d'acide hyaluronique et de dermatame sulfate.

##### - *Glycoprotéines de structure*

Ce sont :

les microfibrilles

la fibrilline

la laminine

la fibronectine

Elles permettent le mécanisme d'assemblage.

## **3. 2 Etude histologique**

### **3. 2. 1 Des lésions cutanées typiques**

La biopsie doit être réalisée au niveau d'une zone non exposée au soleil car sinon l'Elastose Actinique du derme superficiel gênerait l'interprétation des résultats anatomo- pathologiques.

### En microscopie optique (58)

L'atteinte concerne uniquement le derme moyen et profond, le derme superficiel est respecté.

Après coloration par l'orcéine des fibres élastiques, quelques unes ont un aspect normal mais d'autres sont altérées : elles sont augmentées en nombre, épaissies, fragmentées, tordues, ont un aspect "en fil de fer barbelé", sont groupées en amas, en bouquets (18, 184) et sont parfois le siège de calcifications que l'on peut mettre en évidence par la technique de VON KOSSA (1).

Ces calcifications correspondent à de très petits dépôts de phosphate de calcium et quelques rares dépôts de carbonate de calcium.

Ces anomalies anatomo-pathologiques caractéristiques peuvent également se voir chez des patients sans lésion cutanée visible (exemple l'expérience de LEBWOHL (121) en 1987 déjà citée)

Donc devant la présence de stries angioïdes au fond d'oeil, de lésions artérielles inexplicées chez un sujet jeune sans facteur de risque athéromateux, l'intérêt de pratiquer une biopsie cutanée doit être évoqué.

### En microscopie électronique

On peut mieux préciser l'atteinte des fibres élastiques (200). Comme en microscopie optique, les fibres élastiques sont augmentées en nombre, certaines sont normales mais d'autres sont formées de fragments irréguliers au niveau desquels il existe un matériel composé de granules et fines aiguilles ressemblant aux cristaux d'hydroxyapatite de calcium (158).

Les fibres élastiques présentent donc de vastes plages calcifiées contrastant avec des zones moins denses, d'aspect granuleux, donnant ainsi à la fibre un aspect "en mosaïque".

Les contours des fibres sont irréguliers avec successivement des zones de dilatations et d'étranglements.

Entre les zones calcifiées, la matrice a un aspect granulofilamenteux (169).

Les calcifications se produisent précocement au niveau de la matrice d'élastine et désorganisent complètement la structure des fibres élastiques (19, 136).



Certes l'atteinte des fibres élastiques est prédominante mais il existe aussi une atteinte :

- des fibres de collagène (DANIELSEN (58, 208, 209)), qui sont moins nombreuses, irrégulières, tortueuses, donnant parfois des fibres géantes avec un aspect "en fleur" (141). Mais cette atteinte est controversée car certaines études (TEREAU en 1978 (202) ROSS et FIALKOW en 1979 (184)) ne retrouvent pas de modification du collagène.
- de la substance fondamentale, qui est alors abondante, granuleuse et surtout filamenteuse
- des fibroblastes (169), dont les ribosomes sont plus nombreux et le réticulum endoplasmique plus développé.

### 3. 2. 2 De la paroi artérielle

L'histologie artérielle est plus rarement pratiquée, l'aspect observé est fonction de l'âge du sujet et du lieu de prélèvement car en effet les lésions artérielles sont multifocales et segmentaires.

L'atteinte touche surtout les artères musculaires périphériques de petit et moyen calibre, au niveau de l'intima et de la média (34).

#### En microscopie optique et électronique

Les fibres élastiques de la média sont abondantes, fragmentées et ont une disposition anarchique. Il en résulte un épaissement de la média responsable d'un rétrécissement de la lumière artérielle (57).

Les limitantes élastiques interne et externe sont désorganisées, calcifiées, fragmentées avec des ruptures responsables de micro-anévrysmes (64, 129). Ces altérations sont peu spécifiques et peuvent être retrouvées chez le sujet âgé atteint d'athérosclérose.

### 3. 2. 3 Des lésions oculaires

Peu d'auteurs ont réalisé l'étude histologique des globes oculaires altérés par le P.X.E.

En microscopie optique

Il a été mis en évidence au niveau de la membrane de BRUCH, qui correspond à la couche la plus externe de la rétine, adhérente à la choroïde **trois types de lésions** :

- ◆ une alternance des zones d'amincissement et de zones d'épaississement
- ◆ des stries angioïdes qui sont dues à la rupture de la lame élastique (tunique moyenne) de la membrane de BRUCH (HOGAN (99) 1973)
- ◆ présence de calcifications dans l'épaisseur de la membrane, dans les couches collagène et élastique et dans les espaces intercapillaires de la choroïde.

Au début, il y a une modification d'épaisseur de la membrane puis la tunique élastique se calcifie, dégénère et enfin se rompt.

En regard des ruptures, la choroïde s'atrophie et est remplacée par du tissu fibreux.

Il peut également apparaître à ce stade des néovaisseaux qui passent sous l'épithélium pigmentaire pouvant provoquer sa dégénérescence (50).

En microscopie électronique

On peut différencier des lésions sévères au niveau des stries angioïdes et des lésions modérées à distance des stries.

*Au niveau des stries,*

les fibres de collagène sont anormales, bouclées, denses avec de grosses calcifications. A ce niveau il n'existe plus de fibre élastique, le stroma intercapillaire choroïdien est également envahi par les calcifications ce qui provoque des plaques de sclérose de la choriocapillaire.

*En dehors des stries,*

les lésions de la membrane de BRUCH sont semblables aux lésions cutanées : les fibres élastiques sont fragmentées, épaissies, plus nombreuses, les fibres de collagène le plus souvent normales, sont parfois altérées, bouclées, les calcifications sont regroupées.

L'épithélium pigmentaire est aminci, appauvri en pigment, il existe quelques zones avec des signes d'hypertrophie et de prolifération épithéliale.

### **3. 3 Approche histochimique, biochimique et immunochimique**

Les techniques morphométriques qui quantifient les fibres élastiques, ont montré que les fibres étaient six fois plus nombreuses en zone atteinte par le P.X.E que chez un sujet sain.

En 1975, GORDON a utilisé des biopsies de peau saine et de peau atteinte par le P.X.E incubées en présence d'un tampon de phosphate de calcium pendant quatre jours, et a mesuré le taux de calcium, de magnésium et de phosphore intradermique. Il a mis en évidence que dans les zones atteintes, le taux de calcium est multiplié par 80, le taux de magnésium par 50 et le taux de phosphore par 25.

Il n'y a donc pas seulement une calcification du tissu mais aussi il y a un accroissement du taux de magnésium et de phosphore intradermique (135)

Une étude par micro-analyse aux rayons X (25) et aux radio-isotopes a montré que le taux de sodium et de potassium est également augmenté. (BOSSUYT 1966 (28), CALAP 1977 (31))

Il a été mis en évidence par coloration de la substance fondamentale au bleu de toluidine et au rouge rhuténium, des dépôts anormaux correspondants à des polyanions qui seraient des glycosaminoglycanes (196) (peut être de la chondroïtine sulfate ou du dermatame sulfate) (168, 169, 223).

Cette anomalie semble précoce et généralisée (160).

Une étude à l'aide d'acides aminés marqués au carbone 14 (BLUMENKRANTZ (23, 24)) a permis de comparer la composition en acides aminés de l'élastine normale avec celle de l'élastine atteinte du P.X.E., et a montré une augmentation d'acides aminés polaires (glutamine, proline, hydroxyproline, lysine, hydroxylysine) dans l'élastine du P.X.E.

De plus, l'hydrophilie est fortement accrue car le taux d'acides aminés hydrophiles est augmenté.

Il y aurait donc biosynthèse accrue d'une élastine anormale au sein des lésions (190, 211)

Au niveau du tissu élastique altéré, on a pu mettre en évidence une augmentation de l'activité enzymatique (1) (notamment de l'activité des phosphatases acides et de la leucine amino-peptidase). Ces enzymes destructeurs dégradent les protéoglycanes ou lyse le collagène.

Le processus de calcification paraît mieux compris, du fait de l'augmentation de la polarité de l'élastine, du climat riche en protéoglycanes ou dérivés électronégatifs, expliquant ainsi l'affinité de l'élastine pour les cations.

#### **4 Physiopathogénie**

Il ressort de ces études morphométriques, histologiques, histochimiques et biologiques que la synthèse protéique des fibres élastiques est perturbée.

La physiopathologie de la maladie du P.X.E. est toujours hypothétique (79, 85, 135).

Les fibres élastiques paraissent normales dans un premier temps mais sont en quantité plus importante soit par fragmentation soit due à une fabrication accrue et désordonnée, puis elles se calcifient et se dégénèrent (216).

La minéralisation des fibres élastiques serait le point clé de leur transformation pathologique (31, 212); En effet la fixation du calcium provoquerait la dégradation de l'élastine par l'élastase.

Par la coloration au bleu de toluidine et au rouge rhuténium, il a été mis en évidence au niveau de la substance fondamentale, des polyanions qui seraient des glycosamino-glycanes (acide hyaluronique, chondroïtine 6 sulfate) (125, 161, 216). Ils pourraient être des facteurs initiateurs de la calcification des fibres élastiques car ils ont une forte affinité pour le calcium (61, 83, 136).

Ces polyanions sont synthétisés par les fibroblastes issus des lésions du P.X.E., qui ont une activité de synthèse augmentée comme cela a pu être mis en évidence en microscopie électronique (réticulum endoplasmique plus développé) (205).

Le P.X.E. serait donc une maladie du fibroblaste qui sécréterait des glycosaminoglycanes pathologiques qui, favoriseraient la fixation des ions calciques eux-mêmes responsables de la dégénérescence des fibres élastiques.

GORDON (84, 85), lui retient la possibilité de synthèse par les fibroblastes d'une sérine-protéase (191) qui couperait les protéoglycanes de haut poids moléculaire en des produits de dégradation responsables d'une affinité anormale du calcium pour les fibres élastiques (1).

Pour d'autres auteurs (PIERRARD (169), DANIELSEN (58, 61)), dans l'Elastorrhexie systématisée coexistent des anomalies du tissu élastique et du collagène (2).

Il s'agit d'un trouble de la synthèse de l'ensemble du tissu conjonctif.

Selon IUTTO (209), BLUMENKRANTZ (23), DANIELSEN (60), il y aurait synthèse d'un collagène anormal, fortement glycosylé entraînant la formation de fibres collagènes immatures et de dépôts de glycosaminoglycanes dans la substance fondamentale des tissus.

Mais une autre hypothèse ne doit pas être éliminée, c'est la possibilité d'une perturbation du mécanisme régulateur de la calcification responsable de dépôts anormaux de calcium sur une fibre élastique normale (57).

En résumé, dans le P.X.E. il pourrait y avoir :

- \* production de mucopolysaccharides anormaux (169)
- \* synthèse d'une sérine-protéase par les fibroblastes (191)
- \* absence d'un inhibiteur naturel de la minéralisation
- \* anomalie de l'élastine (135) (augmentation de l'hydrophilie et de la polarité de l'élastine dans les lésions du P.X.E.) (83, 136, 161)

## **5 Clinique**

### **5.1 Les manifestations cutanées**

L'atteinte cutanée (70) est très fréquente mais non constante, elle se retrouve dans 70% des observations (64). Elle apparaît dans l'adolescence (vers l'âge de 15 ans) ou à l'âge adulte, rarement dans l'enfance (3).

L'atteinte siège au niveau des plis de flexion, là où l'élasticité de la peau est fortement mise à contribution :

- faces latérales du cou
- nuque
- creux axillaires
- ceinture, région péri-ombilicale
- plis inguinaux
- creux poplités

Les lésions sont bilatérales et symétriques.

La peau apparaît fripée, lâche, fine, ressemblant à "une peau d'orange" (74) ou "une peau d'oie plumée" (38).

Elle présente des lésions papuleuses, de couleur jaune chamois, groupées en nappes, généralement parallèles aux plis de flexion, de consistance molle, empâtée, caoutchoutée, "en velours mouillé" (TOURAINÉ (207)), de tailles variables, soient petites de la taille d'une tête d'épingle, soient étalées polygonales. L'aspect de ces papules peut faussement évoquer des Xanthomes.

A la périphérie des papules, la peau est normale ou a parfois une teinte violine du fait de la présence de téléangectasies très fines et de phénomènes hémorragiques.

A ces lésions papuleuses, des calcifications sont fréquemment associées. Elles sont mises en évidence par des examens radiographiques tangentiels utilisant des rayons mous (174).

Ces lésions papuleuses sont parfois retrouvées au niveau des muqueuses (buccale, gastrique, vaginale, anale) (83).

Les lésions sont souvent discrètes, non remarquées par le patient. Quand elles sont plus importantes et qu'elles deviennent inesthétiques (107), elles peuvent alors être un motif de consultation ce qui permettra de faire le diagnostic de la maladie.

Les lésions sont indolores et évoluent très lentement.

La progression habituelle est de la tête aux pieds.

Il existe des aspects plus atypiques :

- Les lésions acnéiformes (71, 93, 94), de limites bien nettes, de même topographie, et qui persistent après l'adolescence.
- Les lésions granulomateuses (95)
- Les formes inapparentes (121) où seule la biopsie permet de faire le diagnostic.
- Les formes frustrées
  - forme réduite à un granité folliculaire sur les faces latérales du cou et le haut du thorax
  - ou forme localisée, réduite à quelques éléments très typiques sur une zone de flexion du corps
- Les formes perforantes (109)
  - Elastose Perforante Serpigineuse (189, 206) associée au P.X.E. dans 4% des cas (CARO (36))
  - P.X.E. perforant (126)
- Le P.X.E. exogène décrit chez les fermiers manipulant le salpêtre comme fertilisant (155, 43).

## 5. 2 Les manifestations oculaires

Les manifestations cutanées et oculaires ont été regroupées en 1929 par GRÖNBLAD et STRANDBERG.

Ces atteintes oculaires sont importantes à rechercher car un traitement ophtalmologique précoce pourra éviter ou retarder l'évolution vers la perte de la vision centrale (63).

L'atteinte ophtalmologique observée dans le P.X.E. est une rétinopathie (87).

Il existe plusieurs types de lésions.

\* Les stries angioïdes (52, 89)

Bien que non pathognomoniques, elles constituent la lésion élémentaire de cette affection.

Elles doivent être recherchées à l'examen au fond d'oeil, elles ont une grande valeur diagnostique.

Environ entre 60 et 80% des patients souffrant du P.X.E. ont des stries angioïdes (49, 152).

Elles se forment au début de la maladie, elles apparaissent le plus souvent avant l'âge de 20 ans et se développent jusqu'à la cinquantaine (74)

La membrane de BRUCH située entre l'épithélium pigmentaire de la rétine et la choroïde, comprend des fibres élastiques qui vont se calcifier (212), puis se casser sous l'effet des tractions exercées par les muscles oculo-moteurs créant ainsi des stries angioïdes spontanées. Ces déchirures sont irréversibles, elles sont sur un plan postérieur par rapport aux vaisseaux et siègent sur toute l'épaisseur de la membrane.

Elles représentent des lignes ou rubans variant du gris à l'orange et au rouge-brun, autour de la papille, à bords assez nets parfois déchiquetés, qui s'anastomosent entre-elles, imitant grossièrement les vaisseaux sanguins rétiniens (192).

Les variations de couleurs sont fonction de leur ancienneté et semble-t-il fonction de la persistance ou non de l'épithélium pigmentaire au niveau des stries (44); cela permet de distinguer :

\* *Les stries rouges*

qui sont de type vasculaire, elles sont larges considérées comme un stade avancé d'organisation.

\* *Les stries ardoisées*

sont de type pigmentaire, elles sont étroites considérées comme représentant un stade précoce (51, 87).

La disposition radiaire des stries angioïdes est caractéristique : elles naissent d'un anneau péri-papillaire plus foncé (gris) et s'étendent vers la périphérie en suivant les lignes de force du globe oculaire (27).

La strie est fréquemment bordée d'une zone claire d'atrophie choroïdo-rétinienne (dans 60% des cas dans l'étude de SHIELDS et FEDERMANS en 1975 (192)).

Elles sont bilatérales dans 90% des cas mais non symétriques, variables dans leurs dimensions, leurs nombres et leurs aspects.



Environ la moitié des patients a des stries angioïdes qui passent sur la macula et la fovéa. Ces stries seront responsables de complications intra-maculaires et intra-fovéolaires qui auront des conséquences redoutables sur la fonction visuelle.

Le plus souvent quand elles sont isolées, les stries sont asymptomatiques.

Le fond d'oeil prend un aspect en porcelaine chinoise finement craquelée.

L'examen à l'angiographie en fluorescence permet de faire un bilan des stries et peut faire apparaître des lésions invisibles à l'ophtalmoscope (26, 102, 162).

Aux phases précoces de l'angiographie, les stries présentent une hyperfluorescence choroïdienne irrégulière due à l'atrophie de l'épithélium pigmentaire.

Des plages hypofluorescentes sont liées à l'existence de structures collagènes qui ont remplacé la choriocapillaire.

Les stries ne sont pas spécifiques du P.X.E., en effet on les rencontre dans de nombreuses pathologies (99, 209) :

- ◇ la maladie de PAGET (187)
- ◇ le syndrome de MARFAN
- ◇ le syndrome d'EHLERS-DANLOS
- ◇ l'anémie de BIERMER
- ◇ le syndrome de COWDEN
- ◇ le naevus d'OTA
- ◇ les béta-thalassémies (56)
- ◇ l'élastose sénile (44)
- ◇ l'angiomatose faciale (106)
- ◇ la purpura idiopathique thrombocytopénique
- ◇ la sphérocytose héréditaire
- ◇ l'hyperphosphatémie familiale (115, 131)
- ◇ les intoxications au plomb
- ◇ l'acromégalie (100, 163)
- ◇ la drépanocytose (48, 199)
- ◇ la calcinose tumorale
- ◇ les tumeurs pituitaires
- ◇ la polypose familiale

Les stries angioïdes ont tendance à s'aggraver et à se compliquer dans 30% des cas d'exsudats et d'hémorragies rétiniennes survenant lors d'un traumatisme oculaire minime ou lors d'un accouchement (47).

Les complications des stries angioïdes (6) :

- La néovascularisation sous-rétinienne (50)

Les choriocapillaires se multiplient au niveau des stries et forment des néo-vaisseaux sous-rétiniens qui cheminent sous l'épithélium pigmentaire et forment un tissu fibro-vasculaire.

- Les exsudats sont dus à la néovascularisation sous-rétinienne. Ils précèdent les hémorragies rétiniennes et sont bien visibles à l'angiographie (49, 105). Ils sont responsables d'un flou visuel dépistable par la grille d' AMSLER.

Les hémorragies rétiniennes sont dues elles aussi à la néovascularisation sous-rétinienne. Elles peuvent être mises en évidence par l'angiographie à la Fluorescéine. Elles sont plus fréquentes chez les hommes (43% contre 23% chez les femmes dans l'étude de NELDNER (152)) Elles débutent en général après 35 ans. Quand une hémorragie est déjà survenue, le risque d'une deuxième hémorragie rétinienne est beaucoup plus élevé (105).

Le plus souvent elles surviennent au niveau de la macula provoquant une perte de la vision centrale. Quand elles se situent en dehors de la macula, elles produisent un scotome et sont responsables d'une lacune dans la vision périphérique qui demeure malgré tout conservée.

- Les décollements séreux et hémorragiques de l'épithélium pigmentaire et de la rétine sont dus aux néo-vaisseaux sous-rétiniens.

- La sclérose choroïdienne

Peu à peu le tissu cicatriciel et l'épithélium pigmentaire prolifèrent conduisant à une sclérose choroïdienne. A ce stade là, les stries ne peuvent plus être visualisées (3).

- Les cicatrices disciformes pigmentées maculaires sont dues à la résolution des hémorragies rétiniennes.

La dégénérescence maculaire provoque une diminution de la vision centrale (41) qui survient en moyenne 20 ans après l'apparition des lésions cutanées.

Dès l'âge de 40 ans c'est le symptôme d'appel dans 40% des cas.

Après 50 ans, 60% des patients ont une acuité visuelle inférieure à 1/10<sup>ème</sup> (89, 133).

La cécité complète ne survient jamais dans le P.X.E., mais il y a une perte de la vision centrale.

#### **Les autres lésions pouvant être associées aux stries angioïdes :**

\* La pigmentation en peau d'orange (116) ou "Fond d'oeil moucheté" (21) car celui-ci présente un aspect irrégulier. Ce phénomène est présent chez 60 à 80% des patients atteints de P.X.E.

Ce sont des vastes plages pommelées, jaunâtres, multiples, mal définies, plus ou moins confluentes, qui siègent au niveau de l'épithélium pigmentaire.

Cet aspect est surtout visible à la périphérie du fond d'oeil, en temporal de la fovéa.

#### \* Les taches saumon

Ce sont des taches rouge-brun, qui apparaissent par paires, toujours symétriquement, pouvant se situer de part et d'autre de la strie.

Ce sont des lésions chorio-rétiniennes, focales, d'aspect atrophique, jaunes ou légèrement rosées. Elles existent le plus souvent dans la périphérie du fond d'oeil.

La pigmentation en peau d'orange et les taches saumon sont considérées comme des précurseurs des stries angioïdes (78, 113).

#### \* Les Drusen (138)

Ce sont de petits foyers jaunâtres ou gris situés dans les couches profondes de la rétine. Ils se trouvent près du disque optique et sont parfois bilatéraux.

MEISLIK rapporte de nombreux cas de Drusen atypiques situés au niveau de la rétine périphérique et / ou au niveau du pôle postérieur.

# **CHAPITRE III**

## **OBSERVATION**

Mme X.... âgée de 38 ans a été hospitalisée dans le service de Cardiologie du Professeur BENSAID au mois de décembre 1995 dans le cadre d'un bilan d'altération de l'état général associé à un angor d'origine digestive (mésentérique).

### **1 Les Antécédents**

#### **1. 1 Personnels**

On note la présence d'un souffle cardiaque connu depuis l'enfance.

Découverte à l'âge de vingt ans, lors d'un examen systématique d'une hypertension artérielle.

La personne présente aussi une malformation congénitale de la charnière lombo-sacrée avec sacralisation complète de la 5ème vertèbre lombaire.

En juin 1995, existence d'un épisode de sciatique traité par anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Le 30 octobre 1995 une appendicectomie est réalisée.

#### **1. 2 Familiaux**

Son père, diabétique, est décédé d'une embolie pulmonaire.

Sa mère, diabétique elle aussi, est décédée d'un infarctus du myocarde, à l'âge de 49 ans.

La patiente signale d'éventuels mariages consanguins dans sa famille.

## **2 Histoire de la maladie**

A partir de juin 1995, Mme X... a commencé à présenter des douleurs abdominales de la fosse iliaque droite et du flanc droit, post-prandiales précoces, à type de crampes ou de torsions évoluant par paroxysme et de durée variable.

♦ Devant la persistance de cette symptomatologie, M<sup>me</sup> X... a été hospitalisée à Châteauroux du 9 août 1995 au 24 août 1995.

Une fibroscopie gastrique retrouva un ulcère du bulbe duodéal probablement du à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens pour l'épisode de sciatique.

La coloscopie se révéla normale.

Une angiographie de l'aorte thoracique et une artériographie rénale ont mis en évidence des sténoses artérielles sévères du tronc coeliaque et de l'artère mésentérique. Mais les douleurs abdominales ont été attribuées à l'ulcère du bulbe duodéal, la patiente a donc quitté l'hôpital avec un traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

Au cours de cette hospitalisation une insuffisance rénale a été découverte.

L'échographie abdominale révéla deux reins de petite taille, témoignant d'une insuffisance rénale chronique.

Au mois d'octobre 1995, nouvelle hospitalisation devant la persistance de la symptomatologie : douleurs au niveau de l'hypochondre droit associées à des vomissements et à un état fébrile. L'existence de ce tableau clinique faisant évoquer une appendicite, une appendicectomie fut donc pratiquée le 30 octobre 1995.

A sa sortie de l'hôpital, l'évolution est initialement favorable.

♦ Mais au début décembre 1995, les douleurs abdominales au niveau de la fosse iliaque droite reprennent, associées à des vomissements importants, à une asthénie et à un amaigrissement important, d'où son hospitalisation dans le service de cardiologie au C.H.U. de LIMOGES.

## **3 Examen clinique**

A l'admission dans le service de cardiologie la patiente présentait une anorexie avec un amaigrissement de 18 kilogrammes de juin 1995 à décembre 1995 et une asthénie importante.

### **3.1 Examen cardiologique**

A l'interrogatoire on ne retrouvait pas de symptôme évocateur d'angor spontané ou d'effort.

Les bruits du coeur étaient réguliers avec un souffle systolique audible au foyer aortique, irradiant le long du bord gauche du sternum, au foyer pulmonaire et dans le dos.

Il n'existait :

- pas de signe d'insuffisance cardiaque droite ni gauche
- pas de signe de phlébite
- pas de claudication intermittente
- pas de souffle sur les trajets vasculaires

Les pouls périphériques étaient tous perçus et symétriques.

### **3. 2 Examen pulmonaire**

était sans particularité.

### **3. 3 Examen digestif**

La patiente se plaignait de douleurs au niveau de l'hypochondre droit survenant après les repas associées à des vomissements.

A la palpation on retrouvait une légère douleur et une défense au niveau de la fosse iliaque droite.

Par ailleurs elle ne signalait pas de troubles du transit ni de saignement.

### **3. 4 Examens uro-néphrologique et neurologique**

étaient sans particularité.

### **3. 5 Examen dermatologique**

On retrouvait des lésions papuleuses pseudo-acnéiformes sur les faces latérales du cou pouvant s'intégrer dans un contexte de Pseudoxanthome élastique.

## ***4 Examens biologiques***

Elle présentait :

- \* une insuffisance rénale avec une créatininémie à 165 micromol/l (normale entre 50 et 100 micromol/l) et une urée à 10,8 mmol/l (normale entre 2,5 et 7 mmol/l)
- \* une hyperuricémie à 476 micromol/l (normale < 360 micromol/l)
- \* une hypercholestérolémie à 6,6 mmol/l soit 2,55g/l
- \* une vitesse de sédimentation à 26 à la première heure
- \* une protéinurie variant entre 1,15 et 2g par 24 heure
- \* un taux d'anticorps anti-DNA natifs en Ig G à la limite de la positivité : à 29 U (seuil de positivité à 30 U)
- \* un taux d'anticorps anti-DNA de type Ig M augmenté supérieur à 120 U
- \* le taux du complément hémolytique total était élevé : à 750 U (normale < 520 U)
- \* la recherche d'anticorps anti-noyaux était positive.

Devant les résultats de l'artériographie réalisée à Châteauroux, les diagnostics de Dysplasie du tissu conjonctif ou de maladie de TAKAYASHU sont évoqués.

M<sup>me</sup> X... est alors transférée en Néphrologie afin de poursuivre les investigations complémentaires.

## ***5 Examens complémentaires***

L'électrocardiogramme montrait un rythme sinusal à 60 battements par minute, un axe normal, un bloc incomplet de branche droite et une petite onde U sans autre trouble de la repolarisation.

La radiographie pulmonaire et l'intra-dermo-réaction à la tuberculine réalisées à la recherche de séquelles de Tuberculose parfois associée à la maladie de TAKAYASHU, se sont révélées normales.

L'échodoppler confirmait les sténoses serrées sur le tronc coeliaque et l'artère mésentérique supérieure et révélait une augmentation des résistances vasculaires rénales.

L'échographie cardiaque montrait une petite insuffisance tricuspidiennne et une hypertension artérielle pulmonaire stade I.

L'échodoppler des vaisseaux du cou objectivait une augmentation des résistances sur l'axe carotidien droit (possibilité d'une lésion haute) et un flux ophtalmique gauche amorti (atteinte de l'artère ophtalmique?).

L'échographie rénale mettait en évidence des reins de taille diminuée avec une cortico-médullaire amincie.

Par ailleurs il existait une image transsonore du pôle supérieur du rein droit en faveur d'un kyste.

Une nouvelle artériographie abdominale et des vaisseaux du cou a été réalisé pour rechercher d'autres lésions artérielles notamment au niveau cervical. Elle visualisait une discrète sténose à l'origine de l'artère sous-clavière gauche et confirmait les sténoses très serrées sur le tronc coeliaque et sur l'artère mésentérique supérieure avec présence d'une volumineuse artère mésentérique inférieure.

L'examen au fond de l'oeil et l'angiographie rétinienne ne retrouvaient pas de signe en faveur de stries angioïdes.

La biopsie cutanée au niveau d'une face latérale du cou montrait après coloration à l'orcéine des fibres élastiques altérées, basophiles, fragmentées, dispersées dans la partie superficielle et moyenne du derme réticulaire.

Ces fibres élastiques étaient plus minces que celles observées dans le derme profond. Elles avaient un aspect grêle, court et avaient tendance à s'enrouler. L'épiderme et le derme étaient de structure sensiblement normale. Cet aspect histopathologique était compatible avec un P.X.E.

Devant ce tableau clinique d'angor mésentérique, l'indication d'une revascularisation fut posée avec nécessité de réaliser dans le même temps opératoire un examen histologique d'un segment artériel et une ponction biopsie rénale afin d'orienter le diagnostic en ce qui concerne la néphropathie glomérulaire associée à l'hypertension artérielle ancienne et à l'insuffisance rénale débutante.

## ***6 Evolution***

M<sup>me</sup> X... est hospitalisée dans le service de chirurgie thoracique et cardiovasculaire où elle bénéficie le 24 janvier 1996 par le Professeur CHRISTIDES d'un pontage mésentérico-aortique avec mise en place d'une prothèse de Goretex associée à un patch d'élargissement sur le tronc coeliaque.



Les suites post-opératoires se compliquent d'un épanchement pleural bilatéral et péricardique fébrile nécessitant une antibiothérapie.

Après la ponction de l'épanchement pleural, on constate une diminution de l'épanchement péricardique.

Une communication entre les deux épanchements est alors suspectée.

Une échographie trans-oesophagienne est réalisée, elle ne retrouve pas de signe en faveur d'endocardite.

Il existe une minime insuffisance aortique, un septum inter-auriculaire d'aspect anévrysmal, un épanchement pleural gauche fibrino-hématique, un épanchement autour de la paroi latérale du ventricule gauche et entourant la pointe et la partie basse du ventricule droit.

Il existe un doute sur une communication entre les deux épanchements.

Une Imagerie par Résonance Magnétique cardiaque permet alors de mettre en évidence un aspect compatible avec une agénésie partielle du péricarde gauche.

Cette particularité n'est pas décrite dans le pseudoxanthome élastique et l'association pourrait donc être fortuite.

Suite à la prise de l'antibiothérapie, Mme X... présente une colite pseudo-membraneuse.

Après un traitement adapté, l'évolution est favorable.

Les résultats histologiques du prélèvement d'un segment de l'artère mésentérique supérieure ont montré un épaissement fibreux de l'intima et de la limitante élastique interne.

Cet aspect était compatible avec un P.X.E.

Mais la coloration de VON KOSSA à la recherche de calcification sur le segment artériel s'est révélée négative.

L'anatomie pathologique de la biopsie rénale a mis en évidence des lésions ischémiques diffuses du parenchyme rénal cortical avec des lésions de sclérohyalinose segmentaire secondaire. Les vaisseaux étaient le siège d'une prolifération fibro-élastosique dégénérative sous-intimale. Au niveau de plusieurs artérioles interlobulaires distales furent trouvées des embolies de cristaux de cholestérol.

♦ Le 5 avril 1996, Mme X... est à nouveau hospitalisée en Néphrologie pour des douleurs abdominales continues au niveau du flanc gauche, survenues brutalement après un effort violent.

L'échographie abdominale permet d'éliminer un hématome du psoas, par contre elle confirme la présence d'un probable angiome du segment VII hépatique, qui avait déjà été visualisé lors d'une précédente hospitalisation.

L'étiologie de cette douleur abdominale est attribuée à un hématome de la paroi au niveau du flanc gauche secondaire à un effort violent chez une patiente sous anti-vitamine K.

Au cours de cette hospitalisation, la patiente signale qu'elle a subi au mois de mars 1996 l'exérèse d'une lésion cutanée expansive dont on ne connaît ni la nature ni le résultat histologique.

♦ Le 8 juillet 1996, nouvelle hospitalisation en Néphrologie pour reprises des douleurs abdominales au niveau de la fosse iliaque gauche associées à des vomissements, à des troubles neurologiques (marche hésitante, céphalées) et des troubles caractériels.

L'examen clinique retrouve sur le plan cardiaque, en dehors du souffle systolique déjà connu, des souffles vasculaires diffus au niveau des carotides, de l'aorte abdominale, des artères rénales et fémorales.

Sur le plan abdominal : la palpation de la fosse iliaque droite réveille une douleur au niveau de la fosse iliaque gauche.

Sur le plan neurologique : la patiente se plaint de céphalées frontales et présente des troubles de l'équilibre et une grande anxiété.

Sur le plan ophtalmologique : elle présente une baisse de l'acuité visuelle de l'oeil gauche, une atrophie visuelle bilatérale et une amputation du champ visuel droit de l'oeil droit.

Le scanner cérébral ne révèle aucune anomalie malformative en dehors d'une relative micro-cranie.

L'échographie abdominale ne signale rien de particulier en dehors de l'existence de deux reins atrophiques.

Le Doppler artériel abdominal montre un bon résultat chirurgical du pontage.

Une consultation neurologique est demandée et révèle un examen neurologique normal.

La consultation ophtalmologique confirme la baisse de l'acuité visuelle.

Un examen au fond de l'oeil et une angiographie rétinienne permettent de mettre en évidence :

- \* des drusens papillaires qui pourraient être compatibles avec des stries angioïdes
- \* des ostéoclastes en périphérie

♦ En janvier 1997, lors d'une consultation de routine, il est constaté une accentuation des lésions cutanées nécessitant un nouvel avis dermatologique qui confirme que cliniquement ces lésions sont compatibles avec un P.X.E.

Une nouvelle biopsie cutanée est réalisée, l'histologie montre des fibres élastiques anormalement abondantes dans la partie superficielle du derme réticulaire. Certaines ont un aspect crépu mais la majeure partie ne présente pas d'altération morphologique

Cet aspect correspond à celui d'une dystrophie élastique. Mais il n'existe pas d'aspect histologique caractéristique d'un P.X.E. sur cette biopsie.

Actuellement, en raison des résultats histologiques, il est impossible d'affirmer avec certitude que cette patiente est atteinte de P.X.E., même si cliniquement nous pouvons le supposer.

Cela nécessite donc une discussion que nous allons développer dans un prochain chapitre après avoir vu les manifestations cardio-vasculaires du P.X.E, les différentes formes cliniques du P.X.E. et les diagnostics différentiels.

# **CHAPITRE IV**

## **LES MANIFESTATIONS CARDIO-VASCULAIRES DU PSEUDOXANTHOME ELASTIQUE**

L'atteinte du système cardio-vasculaire rattachée tardivement à ce syndrome, en 1940 par TOURAINE qui crée alors le terme d'Elastorrhexie systématisée, occupe une place importante dans la symptomatologie de cette maladie du fait qu'elle peut être révélatrice dans 30% des cas et qu'elle domine l'évolution et le pronostic vital de l'affection (170).

### **1 Manifestations cardiaques non coronaires**

Elle est très rare, de plus une grande partie reste infra-clinique comme la première atteinte cardiaque décrite par BALZER (10) et qui n'a été découverte qu'à l'autopsie.

En 1967, on ne retrouvait dans les publications que huit cas (67, 101).

En 1984, dans la littérature on ne relevait que treize vérifications anatomiques chez l'adulte.

Cette atteinte est due surtout à un épaissement de l'endocarde qui devient ridé, recouvert de dépôts jaunâtres (34, 46) qui peuvent atteindre les valves et être à l'origine d'incontinence ou de sténose.

Le plus souvent l'oreillette gauche est atteinte mais l'oreillette droite, les valvules mitrale et tricuspide ainsi que la chambre de chasse du ventricule gauche peuvent être touchées, mais plus rarement.

Histologiquement on retrouve des lésions endocardiques typiques telles que la fragmentation et la calcification des fibres élastiques dans les couches profondes de l'endocarde (2, 140).

Ces lésions ont même été décrites dans les observations où l'atteinte cardiaque n'était pas manifeste.

Cette atteinte peut être responsable :

- ◆ d'insuffisance cardiaque associée à une cardiomégalie et à une dilatation des ventricules (76, 150, 175).

L'étiologie de cette insuffisance cardiaque est méconnue : les lésions endocardiques ne sont certainement pas les seules responsables mais l'atteinte du myocarde ventriculaire est incertaine du fait de la rareté des fibres élastiques dans cette portion du myocarde.

- ◆ d'insuffisance mitrale comme le cas rapporté par PERNOT (165) d'une fillette de 10 ans qui présentait aussi un angor sévère et des lésions cutanées caractéristiques.
- ◆ d'insuffisance aortique telle l'observation citée par IRANI (103) d'un enfant de 12 ans qui présentait une insuffisance aortique importante associée à une petite fuite mitrale et qui a bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique.
- ◆ de prolapsus de la valve mitrale (46, 119, 129) qui a été récemment signalé dans le P.X.E. grâce à l'échocardiographie

Sa fréquence varie de 21 à 70% selon les auteurs (96).

LEBWOHL et Coll.(120) affirment qu'il est dû à cette anomalie du tissu conjonctif car ils l'ont retrouvé chez quatre jeunes membres d'une même famille atteinte de P.X.E.

PYERITZ (177) associe la fréquence du prolapsus valvulaire mitral dans le P.X.E. à la haute prévalence de l'insuffisance coronarienne qui peut être responsable de cette anomalie par dysfonction du pilier.

- ◆ d'atteinte péricardique très rarement observée, décrite par BALZER.
- ◆ de myocardopathie avec bloc de branche gauche (66, 175)
- ◆ d'endomyocardite fibrosante du ventricule droit (29)
- ◆ de modifications non spécifiques de l'électrocardiogramme
- ◆ de divers troubles du rythme (34), comme l'arythmie, la fibrillation auriculaire
- ◆ de mort subite survenue dans un cas d'insuffisance cardiaque aggravée par la grossesse chez une femme de 36 ans (101).

L'examen histologique montrait que le faisceau de his et ses branches étaient inclus dans un tissu de fibrose.

En conclusion, la pauvreté du tissu cardiaque en fibres élastiques expliquerait donc pour certains la rareté de l'atteinte cardiaque.

## ***2 Atteinte vasculaire***

Les lésions artérielles (88, 220) sont très fréquentes dans le P.X.E. et permettent de découvrir la maladie dans 30 à 40% des cas (64, 129).

Dans plus de 70% des cas l'atteinte artérielle se déclare avant 35 ans (67, 74, 193).

Les lésions occlusives des artères périphériques représentent la manifestation la plus fréquente entre 25 et 75% des cas (66, 140).

Ces lésions sont le plus souvent asymptomatiques, parfois inaugurales.

Elles sont dues à la calcification des fibres élastiques et touchent les artères de petit et moyen calibre (181), épargnant curieusement les gros vaisseaux pourtant riches en élastine (5).

Ces lésions sont diffuses et touchent en premier lieu les artères des membres, puis les artères coronaires et les axes carotidiens et vertébraux (88).

Elles se manifestent le plus souvent par un syndrome d'oblitération progressif ou par des hémorragies.

Selon la localisation, l'atteinte artérielle s'exprime différemment.

### **2. 1 Artériopathie des membres**

L'artériopathie oblitérante non athéromateuse des membres inférieurs survient dans 60 à 70% des cas (181).

Elle reste longtemps asymptomatique (38) du fait de la lenteur de constitution des lésions sténosantes ce qui permet le développement d'une circulation collatérale de suppléance (35, 207).

Chez le sujet âgé, la survenue de facteurs de risque et d'un processus athéroscléreux peut aggraver le pronostic.

Cette artériopathie siège deux fois plus souvent au niveau des membres inférieurs qu'aux membres supérieurs (67, 73).

Divers symptômes peuvent la révéler :

- la **claudication intermittente** est présente dans 30% des cas de P.X.E. (215, 219)

Les artères fémorales sont le plus souvent touchées

- les **sensations de froid**

- la **diminution ou l'abolition de pouls périphériques** (72, 74)

- les **crampes**

- le phénomène de **RAYNAUD**

- les **paresthésies**

- les **impatientes**

-l'**acrocyanose**

- les **troubles trophiques** sont très rares (37, 49).

Une seule observation signale un ulcère récidivant plantaire.

- les **ischémies aiguës** sont exceptionnelles (183).

Dans un cas est survenu une ischémie aiguë du membre supérieur chez un homme de 34 ans souffrant également d'un syndrome de menace d'infarctus du myocarde et de claudication intermittente des membres inférieurs (88).

Les radiographies montrent souvent des calcifications artérielles inhabituelles chez le sujet jeune ou l'enfant (35, 220).

Elles sont situées le long des trajets artériels, elles revêtent deux aspects (67) :

- arrondies ou en îlots évoquant leur situation intimale.

- linéaires et continues faisant supposer qu'elles concernent la média.

Le Doppler objective un amortissement des courbes.

L'artériographie révèle soit des oblitérations, soit des rétrécissements étagés, avec une circulation collatérale importante (22, 34, 66).

L'existence d'une artériopathie des membres inférieurs chez le sujet jeune ou l'enfant doit faire suspecter une dysplasie du tissu conjonctif et notamment un P.X.E. car le jeune âge permet d'écarter une origine athéromateuse des lésions.

Par contre, chez l'adulte de plus de 40 ans de telles lésions artérielles ne permettent pas de poser le diagnostic de P.X.E., du fait du rôle de l'athérosclérose et de la survenue de facteurs de risque associés, par conséquent la recherche des manifestations cutanées et oculaires est très importante.

L'atteinte des artères des membres supérieurs concerne les branches distales : les artères des avant-bras et les arcades palmaires (67);

Cette atteinte est plus rare et se manifeste parfois par une simple fatigabilité à l'effort.

Les calcifications artérielles survenant à ce niveau chez un sujet jeune doivent donc attirer l'attention.

En opposition avec l'athérosclérose, les calcifications artérielles dans le P.X.E. sont situées initialement au niveau de la média puis atteignent l'intima et sont circonférentielles (83). Elles tendent ensuite à être segmentaires et touchent les membres supérieurs.

## **2. 2 Atteinte artérielle coronaire**

Elle est fréquente et se voit dans de 30% des cas de P.X.E. (73, 154).

Elle se traduit habituellement par l'**angine de poitrine** (34, 49, 66).

Mais le plus souvent cette atteinte est latente.

Cliniquement, elle est révélée :

- soit par des anomalies électrocardiographiques dans 7 à 18% des cas (140).

Il s'agit surtout :

- d'anomalies de la repolarisation
- des troubles de la conduction
- des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche
- de fibrillation auriculaire

- soit par des lésions sténosantes, plus ou moins diffuses à la coronarographie (156,175).

Ce qui est inhabituel, par contre, c'est l'âge d'apparition de cet angor (22). Il a été relaté dans des observations chez des enfants de moins de 10 ans (BETE en 1975 (15)).

L'âge de découverte le plus fréquent se situe entre 20 et 30 ans.

Rarement survient l'**infarctus du myocarde** (194) du fait de la richesse de la circulation collatérale, mais il a pu être constaté chez des enfants (54, 103) : à 13 ans dans un cas (186) et même chez un nouveau-né de six semaines dont la mère avait un P.X.E. (92).



La coronarographie mettait en évidence des calcifications diffuses sur les trois coronaires avec oblitération de l'interventriculaire antérieure et du tronc commun gauche (154).

DI MATTEO et FOUCAULT (66) insistent sur le fait d'évoquer un P.X.E. devant la survenue de manifestations coronariennes chez l'enfant ou l'adulte jeune.

Il convient également de citer trois cas de **mort subite** survenus en dehors de toute angine de poitrine ou d'insuffisance cardiaque chez des enfants de 12 ans, 14 ans et 15 ans atteints de P.X.E. (218).

### **2. 3 Atteinte aortique**

Elle demeure rare bien que très riche en fibres élastiques (140).

Les cas d'atteinte aortique ne dépassaient pas la dizaine en 1983 (46, 67).

Il s'agit essentiellement de dilatation fusiforme de l'aorte thoracique chez des sujets jeunes.

Quelques cas d'anévrismes de l'aorte abdominale sont cités (TEMINE en 1941 (201), NEIMANN en 1966 (151)).

On retrouve parfois des calcifications de l'aorte ascendante.

Un cas d'obstruction de l'aorte thoraco-abdominale par prolifération calcaire a été rapporté par TESTART en 1994 (203), chez un sujet de 24 ans qui présentait également une altération de l'état général, une hypertension artérielle, un souffle abdominal et des pouls fémoraux faiblement perçus. Sur l'aortographie, il existait une sténose du tronc coeliaque, des deux artère rénales, une thrombose sur les premiers centimètres de l'artère mésentérique supérieure et un rétrécissement serré de l'aorte coeliaque par des proliférations calcaires.

Il n'a jamais été rapporté de cas d'anévrisme du sinus de Valsalva ni de dissection aortique dans le P.X.E. contrairement aux syndromes de MARFAN et d'EHLERS-DANLOS.

A souligner que le tronc coeliaque est touché par les lésions sténosantes dans 17,5% des cas (88).

Cela se traduit par un angor abdominal (94) comme l'a noté Mc KUSICK (130).

L'artériographie sélective du tronc coeliaque (34) et de ses branches coronaire stomachique et splénique objective :

- ⇒ des tortuosités
- ⇒ des rétrécissements irréguliers
- ⇒ des aspects angiomateux (90)

dont l'association est fortement évocatrice de P.X.E. chez le sujet jeune (12).

## **2. 4 Hypertension artérielle**

Elle est très fréquente elle se voit dans 5 à 25% des cas (19) selon les auteurs (NELDNER (152), GOODMAN (83), ENGELMAN (74), CONNOR (49), EDDY et FARBER (73)).

Elle survient chez l'adulte jeune ou chez l'enfant comme dans l'observation rapportée par SCHACHNER (186) qui concernait un enfant de 13 ans, hospitalisé pour hémorragie digestive, infarctus du myocarde et chez qui on a noté des chiffres tensionnels de 17/12.

Le mécanisme de cette hypertension artérielle est méconnu car en effet l'atteinte des artères rénales est inconstante (103).

Elle pourrait s'expliquer par l'augmentation de la résistance périphérique consécutive aux lésions occlusives de petites artères et l'activation anormale du système rénine-angiotensine-aldostérone secondaire à l'atteinte du lit vasculaire rénal.

Il est capital de contrôler cette hypertension artérielle car elle aggrave les lésions vasculaires du P.X.E. et augmente le risque hémorragique au niveau digestif et cérébral.

Par ailleurs elle peut conduire à l'insuffisance cardiaque (140).

## **2. 5 Phénomènes hémorragiques**

### **2. 5. 1 Hémorragies digestives**

Elles s'observent dans 10 à 15% des cas de P.X.E. (12, 49, 73).

Elles sont révélées par des hématomèses (34, 37) essentiellement ou des maelena (67) survenant souvent à un âge précoce : exemple le cas d'un enfant de 11 ans cité par WOLFF (220) et celui d'un de 14 ans rapporté par WORMS (222).

Ces hémorragies sont souvent inaugurales, cataclysmiques surtout chez la femme en début de grossesse (11) et sont récidivantes (127).

D'après l'examen histologique des pièces opératoires, elles seraient dûes

- à des altérations des fibres élastiques, aux calcifications des petits vaisseaux gênant leur construction physiologique (explication proposée par GOODMAN (83))
- à des micro-anévrysmes sous-muqueux dont la rupture serait responsable du saignement (12, 59, 140).

La fibroscopie digestive haute montre un saignement en nappe avec une muqueuse friable, parfois il existe un pavage jaunâtre de la muqueuse (45).

Si les hémorragies se répètent on peut pratiquer (128) :

soit une gastrotomie mais il existe un risque de récurrence

- soit une ligature de l'artère gastro-épiploïque gauche ce qui est peu efficace en raison des nombreuses anastomoses
- soit une embolisation artérielle (55) comme dans l'observation rapportée par GUIVARCH en 1989 (90) où une embolisation de l'artère pylorique a été réalisée.
- soit une gastrectomie d'hémostase partielle ou totale.

Le rôle possible de l'aspirine ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le déclenchement des hémorragies a été souligné.

La grossesse est également un facteur pouvant favoriser les hémorragies digestives au cours du P.X.E.

### 2. 5. 2 Hémorragies génitales

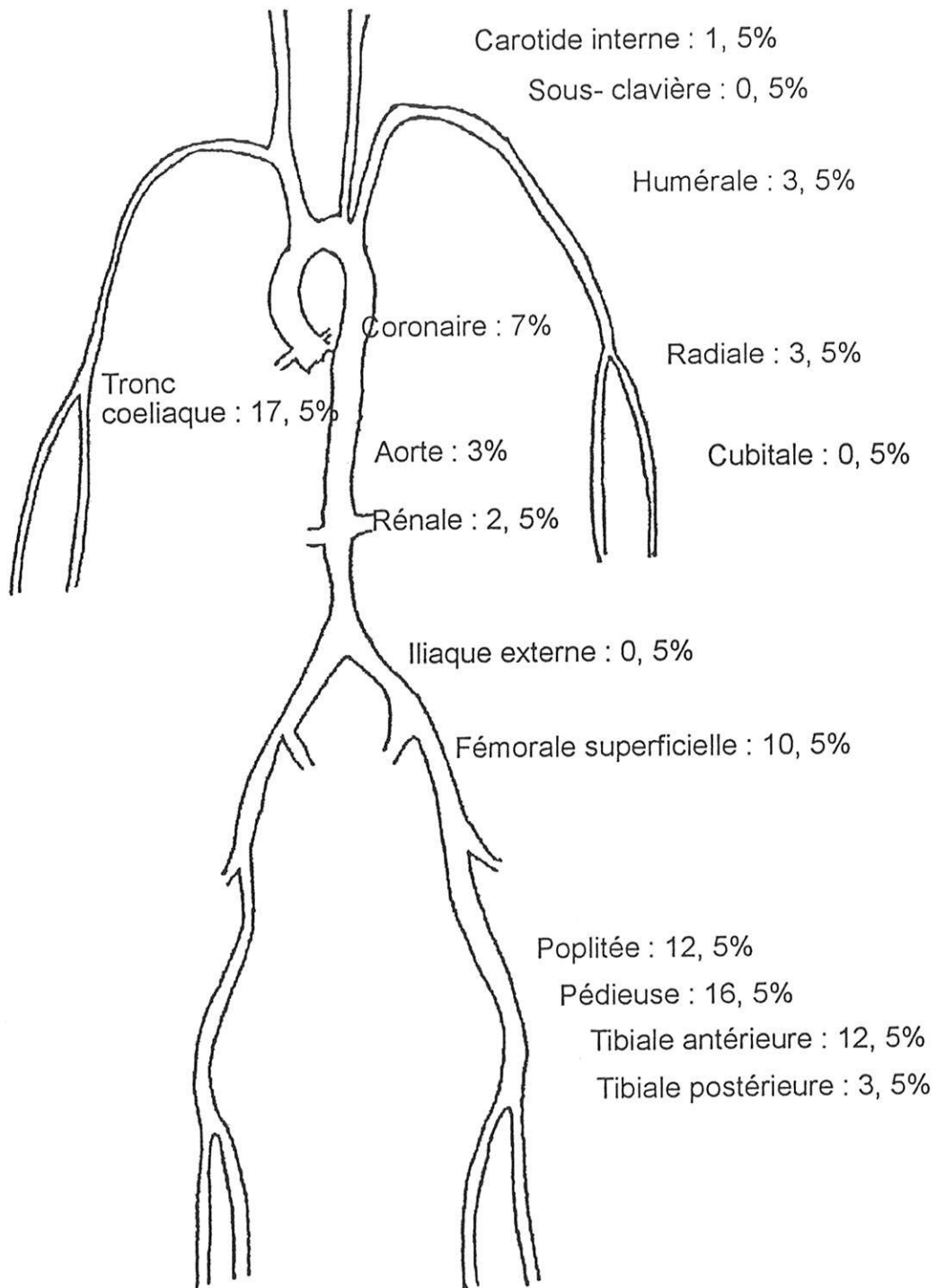
Il s'agit de métrorragies qui sont relativement fréquentes, elles surviennent sans cause décelable (34, 198).

Habituellement peu abondantes, elles ont conduit dans un cas cité par DI MATTEO (66) à l'hystérectomie chez une jeune femme de 20 ans.

### 2. 5. 3 Les autres hémorragies

Des épistaxis, des hématuries et des hémarthroses ont aussi été signalés dans la littérature mais la preuve que de tels symptômes étaient en rapport avec la maladie n'a jamais été faite.

## FREQUENCE DES ATTEINTES ARTERIELLES AU COURS DE L'ELASTORREHXIE SYSTEMATISEE



D'après F. PERNOT (1986)

## 2. 6 Atteinte cérébro-méningée

Elle représente une des principales causes de mortalité précoce dans le P.X.E. (188, 130).

### 2. 6. 1 Accidents vasculaires cérébraux

Ils peuvent être :

soit d'origine ischémique  
soit d'origine hémorragique.

Les accidents ischémiques (34) sont les plus fréquents, le plus souvent ils sont régressifs, mais itératifs ce qui à long terme entraîne des conséquences néfastes sur les fonctions du système nerveux central.

Les hémorragies cérébrales (49) ou méningées sous-arachnoïdiennes (220) sont dûes à des anévrismes et sont favorisées :

- soit par la coexistence d'une hypertension artérielle
- soit par la prise d'un traitement anticoagulant
- soit par les deux

L'artériographie (144) peut montrer

- des dilatations anévrismales notamment au niveau des carotides (46), de l'artère cérébrale postérieure et de l'artère spinale antérieure (39, 110)
- des lésions sténosantes (16, 68)
- des calcifications surtout au niveau du siphon carotidien (67, 88) responsables d'une symptomatologie variée.
- des lésions occlusives
- un aspect de rete mirabile comme cela a été décrit en 1994 (7)

### 2. 6. 2 Troubles neurologiques divers

Il existe une grande variabilité des manifestations observées, en raison du type de lésion, de son siège et du régime circulatoire de la zone observée (142).

#### 2. 6. 2. 1 Les crises comitiales

Elles sont observées chez le sujet jeune mais parfois aussi dans l'enfance.  
C'est une crise généralisée parfois temporale (49, 66, 73).

L'électroencéphalogramme est typique.

La crise est toujours bénigne et répond bien au traitement.

GOTO (86) mentionne le cas d'un sujet souffrant d'épilepsie, de détérioration mentale progressive et de multiples anomalies focales localisées. L'artériographie avait mis en évidence une obstruction complète de la carotide interne gauche, des irrégularités de calibre et un aspect tortueux de toutes les artères cérébrales.

#### **2. 6. 2. 2 Les troubles de l'équilibre.**

Ils ont été mentionnés par MULLER en 1967 (147) chez trois adultes de 35 ans, 49 ans et 56 ans atteints de P.X.E et qui présentaient des calcifications artérielles diffuses au niveau des vaisseaux du cou.

#### **2. 6. 2. 3 Les pertes de connaissance**

Un cas a été signalé par BIOT et DESBORDES (20) en 1968 chez une femme de 45 ans. Elles étaient précédées de vertiges paroxystiques survenant au changement de position de la tête.

#### **2. 6. 2. 4 Les migraines récidivantes**

Elles sont tenaces sans caractère particulier. Elles peuvent précéder de quelques jours une hémorragie (98).

#### **2. 6. 2. 5 Les troubles neuro-psychiques**

surtout à type dépressif (34, 67) mais aussi :

- les troubles de la mémoire
- les troubles caractériels à type d'instabilité thymique
- des troubles plus sévères comme la schizophrénie, l'hypochondrie.

Répartition des différents symptômes cardio-vasculaires  
sur 147 cas observés d'après Y. Smadja (1984)

	Nombre des symptômes	% sur 147 cas
Pouls diminués ou abolis	64	43,5
Hémorragies digestives	37	25,2
Angine de poitrine	19	12,9
Crampes musculaires	18	12,2
Claudication intermittente	16	10,9
Hypertension artérielle	16	10,9
Atteinte cérébro-méningée	10	6,8
Insuffisance cardiaque	7	4,7
Métrorragie	7	4,7
Syndrome de Raynaud	6	4
Impatiences	3	2
Atteinte aortique	1	0,6

### **2. 7 L'atteinte pulmonaire**

Elle est très rare dans le P.X.E. bien que les poumons soient très riches en tissu élastique.

En 1884, BALZER (10) avait déjà mis en évidence cette atteinte mais le patient était décédé d'une tuberculose pulmonaire.

Cette atteinte pulmonaire se manifeste radiologiquement par des images nodulaires (opacités punctiformes) avec calcification.

En 1952, WOLFF (220) citait le cas d'un patient qui présentait des opacités punctiformes diffuses au niveau du champ pulmonaire gauche à la radiographie. Pour lui cet aspect était dû à des calcifications pulmonaires secondaires à une atteinte du tissu élastique.

En 1964, NEIMANN (151) rapportait le cas d'un garçon de 15 ans présentant un syndrome anémique, une hypertension artérielle pulmonaire, un anévrisme de l'aorte descendante et une dilatation des cavités cardiaques gauches.

La biopsie pulmonaire mettait en évidence des hémorragies inter-alvéolaires, une atteinte du tissu élastique et posait le diagnostic d'hémosidérose pulmonaire idiopathique. Par ailleurs la biopsie cutanée était en faveur d'un P.X.E.

NEIMANN et RAUBER (178) ont alors rattaché l'hémosidérose pulmonaire idiopathique au P.X.E.

En 1972, MANTORA (134) à son tour, décrivait la présence d'opacités pulmonaires chez un patient atteint du P.X.E.

Selon lui ces opacités étaient dûes :

- à de petites hémorragies responsables d'un dépôt d'hémosidérine
- ou à des calcifications des fibres élastiques des petits vaisseaux (104).

L'atteinte toucherait donc des petits vaisseaux pulmonaires et les cloisons alvéolaires. Les fibres élastiques seraient fragmentées, calcifiées, surchargées en fer.

En 1986, PUVANESWARY (176) renforçait les hypothèses précédentes grâce à des biopsies pulmonaires réalisées chez un patient présentant des opacités nodulaires bilatérales à la radiographie pulmonaire.

Celles-ci confirmaient la présence de dépôts de calcium siégeant surtout au niveau du septum inter-alvéolaire mais aussi au niveau des parois des artères, des artérioles et des veinules.



# **CHAPITRE V**

## **FORMES CLINIQUES**

### **DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS**

#### **ASSOCIATION AVEC LE P.X.E.**

#### **1 Les différentes formes cliniques**

sont fonction des manifestations cliniques.

##### **1.1 Les formes monosymptomatiques**

Elles sont très difficiles à diagnostiquer (5) :

- ◆ Les formes oculaires pures
- ◆ Les formes vasculaires et viscérales pures

sont très discutées mais en théorie possible

- ◆ Le pseudoxanthome élastique pur (62)

On retrouve uniquement des manifestations cutanées

- soit une atteinte cutanée pure
- soit une atteinte muqueuse pure
- soit cutané-muqueuse

##### **1.2 Le syndrome de GRÖNBLAD- STRANDBERG**

Il représente 60 à 90% des cas (91, 89, 197).

C'est la forme clinique la plus fréquente.

Il comprend les manifestations cutanées et oculaires (stries angioïdes).

##### **1.3 La forme cutané-vasculaire**

C'est une forme clinique très rare, qui représente 0,5% des cas. Elle associe le pseudoxanthome élastique aux manifestations cardio-vasculaires.

#### **1. 4 La forme oculo-vasculaire**

Elle associe les manifestations oculaires (stries angioïdes) à l'atteinte cardio-vasculaire.

Elle se constate dans environ 20% des cas.

#### **1. 5 L'élastorrhexie systématisée de TOURAINE**

Elle est peu fréquente, représente 15 à 20% des cas (207).

Elle représente la forme complète de l'affection, regroupant :

- les manifestations cutanées
- les manifestations oculaires
- et les manifestations cardio-vasculaires

Répartition des atteintes artérielles, cutanées et oculaires en pourcentage.

(d'après ANDRE J.M, 1973 (5))

ATTEINTE ARTERIELLE	25%
ATTEINTE CUTANEE	70%
ATTEINTE OCULAIRE	90%
TRIPLE ATTEINTE	15%

## **2 *Diagnostic différentiel***

### **2. 1 L'élastose sénile**

encore appelée Elastose Solaire ou Elastose Actinique (17, 58, 77).

C'est une affection dégénérative. Les lésions cutanées sont semblables à celles du P.X.E. mais touchent le derme superficiel et sont surtout présentes au niveau des zones exposées à la lumière.

### **2. 2 L'élastome diffus de DUBREUILH**

Les fibres élastiques sont altérées, gonflées, recouvertes par un épiderme aminci et pigmenté.

Il est caractéristique de la dégénérescence colloïde sénile de la peau (57).

### **2. 3 L'élastoïdose cutanée nodulaire à kystes et comédons**

Elle se rencontre chez certains sujets présentant une élatose solaire importante (122).

Elle est caractérisée par des nodules et des comédons au niveau temporal, rétro-auriculaire, au niveau de la nuque, et surtout en région péri-orbitaire.

Elle correspond donc à l'association d'une élastose du derme superficiel et d'une transformation kystique des follicules pileux.

### **2. 4 L'élastome perforant serpigneux**

encore appelé Kératose Folliculaire Serpigneuse de LUTZ-MEISCHER (36, 159).

Il est caractérisé par des papules centrées sur un bouchon kératosique, disposées en lignes serpigneuses sur les faces latérales et postérieure du cou.

Les fibres élastiques envahissent les papilles dermiques.

### **2. 5 Maladie de KYRLE**

Elle se caractérise par des papules surmontées d'une épaisse squame centrale (122).

### **2. 6 Le naevus élastique pré-mammaire de LEWANDOWSKY**

Les amas orcéinophiles ont une disposition péri-pilo-sébacée.

### **2. 7 La papulose blanche du cou**

Elle se définit cliniquement par des papules en nappes jaunâtres bien séparées les unes des autres et anatomo-pathologiquement par la disparition complète du réseau élastique du derme papillaire associée à un épaissement des faisceaux collagènes du derme superficiel et moyen (166).

### **2. 8 Les Dysplasies héréditaires du tissu conjonctif**

#### **2. 8. 1 L'élastome juvénile de WEIDMANN**

ou encore appelé naevus élastique (57, 123)

Il se caractérise par des nodules et des plaques dermiques de petites tailles, jaunâtres, réparties surtout sur le tronc.

Les fibres élastiques sont augmentées en nombre au niveau du derme moyen et profond, mais elles ne s'enchevêtrent pas en masses irrégulières et ne se chargent pas en calcium. Elles ne présentent pas de signe de dégénérescence.

### 2. 8. 2 Le cutis laxa

ou encore appelé dermatomégalie ou chalazodermie ou dermatolysie (18).

Il se caractérise par de larges plis flasques et mous tombant en tablier, en besace, au niveau des joues, des paupières, des membres, donnant un aspect de sénescence précoce.

Il existe des formes localisées qui font souvent parties de la maladie de VON RECKLINGHAUSEN.

Il peut y avoir une atteinte du tissu élastique alvéolo-pulmonaire ou aortique responsable de graves complications. Cette affection est due à un trouble de transport du cuivre.

L'atteinte prédomine au niveau du tissu élastique : les fibres élastiques subissent une dégénérescence granuleuse.

### 2. 8. 3 Le syndrome de BUSCHKE-OLLENDORF

Il se caractérise par :

- des lésions cutanées papuleuses
- une ostéopocilie

(A la radiographie, on voit des foyers d'ostéocondensation surtout au niveau de l'épiphyse des os longs.)

L'atteinte prédomine au niveau des fibres élastiques, elles sont épaissies mais elles n'ont pas de cassure, au contraire elles sont anastomosées en "bois de cerf".

### 2. 8. 4 Le syndrome d'EHLERS-DANLOS

ou appelé cutis hyperelastica (123)

Il se définit principalement par :

- une hyperélasticité de la peau
- une hyperlaxité articulaire
- une fragilité vasculaire

Il existe aussi fréquemment des lésions cutanées :

- pseudo-tumeurs molluscoïdes
- cicatrices atrophiques

- lésions pseudo-xanthomateuses
- calcifications hypodermiques

L'atteinte prédomine au niveau du collagène : il y a une hypoplasie du collagène mais il y a aussi une altération des fibres élastiques.

#### 2. 8. 5 Le syndrome de MARFAN

Il se caractérise par :

- des anomalies squelettiques : morphotype longiligne avec arachnodactylie
- des anomalies oculaires : myopie, ectopie du cristallin
- des lésions cardio-vasculaires : insuffisance aortique, anévrisme de l'aorte, prolapsus de la valve mitrale (30).
- des anomalies cutanées : vergetures, hyperélasticité

L'histologie montre des plages de médianécrose kystique puis il y a rupture des fibres élastiques qui est responsable d'anévrismes.

#### 2. 8. 6 Le syndrome de MENKES

Il est dû à un trouble de transport du cuivre.

Il se différencie par :

- des altérations du système nerveux central
- des lésions artérielles
- des troubles de la kératinisation et de la pigmentation (les patients ont les cheveux roux, emmêlés et fragiles).

#### 2. 8. 7 Le syndrome de WERNER

appelé progéria de l'adulte (18), il se caractérise par

- des lésions cutanées (atrophie cutanée, fonte du tissu sous-cutané et musculaire, ulcérations).
- des lésions oculaires (cataracte bilatérale).
- une atteinte vasculaire avec athérome précoce

### **3 Les associations avec le P.X.E.**

Elles sont très nombreuses dans la littérature, mais la grande majorité est certainement fortuite et sans relation.

Les associations les plus fréquentes sont :

### **3. 1 L'élastome perforant serpiginieux**

Sa fréquence est d'environ 4% dans le P.X.E.

### **3. 2 Le syndrome de MARFAN (97)**

### **3. 3 Le syndrome d'EHLERS-DANLOS (53, 164)**

### **3. 4 La maladie de PAGET (42, 117, 137, 145, 187, 221)**

Certains auteurs ((SZYMANSKI, KEITH cités par DANIEL (57)) ont même pensé que ces deux maladies correspondaient en réalité à une seule maladie, du fait de l'existence chez les patients atteints de la maladie de PAGET, de stries angioïdes dans 9% des cas et d'une existence de l'altération de la paroi des petits vaisseaux et de l'atteinte de la substance orcéinophile.

Mais pour Mc KUSICK, ces deux maladies sont différentes car elles surviennent à des âges différents.

- Elles ont un mode de transmission différent (transmission dominante pour la maladie de PAGET)
- Les os ont un aspect normal dans le P.X.E.

### **3. 5 Les autres associations**

D'autres associations plus rares ont été citées dans la littérature :

- Affections dermatologiques

Acanthosis nigricans

Psoriasis (8)

Maladie de Kyrle

L'élastose solaire

Le cutis laxa

Le syndrome de BUSCHKE- OLLENDORF

Lupus érythémateux disséminé (75)

- Affections endocriniennes et métaboliques

Maladie de BASEDOW (118)

Thyroïdite de HASHIMOTO (195)

Diabète sucré (80)

Dyslipidémies (114, 132)

Tumeurs Hypophysaires (14)

Hypervitaminose D

Hyperphosphorémie (143)

- Affections ostéo-articulaires

Maladie de STILL (82)

Spondylarthrite ankylosante (148)

Ostéopétrose d'ALBERS-SCHONBERG (32)

Maladie de LOBSTEIN (5)

Syndrome de BARRE-LIEOU (20)

- Affections cardio-vasculaires

Cardiopathies congénitales (coarctation de l'aorte, communications inter-auriculaire et inter-ventriculaire, tétralogie de FALLOT, persistance du canal artériel)

Syndrome de RAYNAUD

Prolapsus de la valve mitrale.

- Affections génétiques

Trisomie 14 (146)

Déficit en glucose 6 phosphate deshydrogénase (111)

- Affections diverses

Tuberculose pulmonaire (217)

Polypose colique (157)

Calcinose tumorale (108, 149)

Schizophrénie

Il est vraisemblable que la plupart des associations citées ci-dessus sont sans relation avec le pseudoxanthome élastique.

## ***CHAPITRE VI***

### ***DISCUSSION***

Au terme de cette revue générale sur le P.X.E, il est nécessaire de faire le point en ce qui concerne le cas de Mme X.... citée dans notre observation.

Cliniquement Mme X... présente :

Sur le plan cutané : des papules jaunâtres au niveau des faces latérales du cou, dont on ne connaît pas la date d'apparition et qui ont tendance à s'étendre rapidement.

Ces dernières après deux avis dermatologiques, pourraient être compatible avec le P.X.E.

Sur le plan oculaire : l'état de la patiente s'est aggravé en un an avec apparition lors de la dernière consultation :

- d'une héméralopie (affaiblissement considérable de la vision dès que la lumière diminue)
- d'un rétrécissement du champ visuel
- d'ostéoclastes en périphérie du fond d'oeil
- de drusen papillaires au fond d'oeil et à l'angiographie dont l'aspect n'est pas incompatible avec des stries angioïdes débutantes.

L'association des trois premiers signes permet de porter le diagnostic de rétinite pigmentaire. Celle-ci peut être purement oculaire ou associée à des atteintes systémiques faisant alors partie de nombreux syndromes.

D'après l'ophtalmologue, le Docteur PASQUIER un deuxième diagnostic celui de P.X.E. peut être évoqué devant les anomalies de la peau du cou.

Enfin selon lui, les drusen papillaires s'associent aux deux pathologies précédentes.



Sur le plan cardio-vasculaire : elle présente :

- ◇ un souffle cardiaque connu depuis l'enfance
- ◇ une hypertension artérielle survenue à un âge précoce (20 ans).
- ◇ un souffle abdominal
- ◇ une sténose du tronc coeliaque et de l'artère mésentérique supérieure
- ◇ une discrète sténose à l'origine de l'artère sous-clavière gauche, qui a été visualisée par l'artériographie
- ◇ une minime insuffisance aortique
- ◇ un septum inter-auriculaire d'aspect anévrysmal mis en évidence par l'échographie trans-oesophagienne
- ◇ une agénésie partielle du péricarde gauche qui a été révélée par l'imagerie par résonance magnétique cardiaque.
- ◇ la possibilité d'une lésion haute au niveau de l'axe carotidien droit et d'une atteinte de l'artère ophtalmique gauche , suite à l'échodoppler des vaisseaux du cou.

Donc sur le plan vasculaire, il semble exister des lésions au niveau cervical ; mais malheureusement depuis janvier 1997 nous n'avons plus eu de contact avec cette patiente (elle ne donne pas suite à nos courriers) et par conséquent un nouveau doppler des vaisseaux du cou qui aurait confirmé ou infirmé les hypothèses sur ces éventuelles lésions, n'a pu être réalisé.

Au niveau neurologique, l'apparition des céphalées, des troubles de l'équilibre, des troubles caractériels à type de dépression peuvent être également présents dans le P.X.E. mais ce ne sont pas de signes spécifiques.

A signaler aussi l'apparition d'un hématome de la paroi du flanc gauche survenu après un effort violent : en effet Mme X... avait couru pour secourir une personne.

Certes la patiente était sous anti-vitamines K mais on peut s'interroger sur une certaine fragilité vasculaire ce qui est compatible avec le P.X.E. où les hémorragies sont fréquentes.

Sur le plan biologique : elle présente une insuffisance rénale débutante, une hypercholestérolémie, une hyperuricémie, une vitesse de sédimentation légèrement augmentée et une anémie signalée dernièrement par son médecin traitant.

Par contre du point de vue anatomo-pathologique, la 1ère biopsie réalisée au mois de janvier 1996 concluait à un aspect histopathologique compatible avec le P.X.E. mais en microscopie on ne retrouvait pas de calcifications des fibres élastiques.

La deuxième biopsie cutanée réalisée un an plus tard au mois de janvier 1997 montrait un aspect de dystrophie élastique. L'anatomo-pathologiste le Professeur LABROUSSE, lui aussi ne signalait pas de calcification et par conséquent ne pouvait pas conclure à un aspect histologique caractéristique du P.X.E.

L'aspect histologique d'un segment de l'artère mésentérique supérieure était lui aussi compatible avec un P.X.E. mais là encore ni l'examen microscopique, ni la coloration de VON KOSSA n'ont pu mettre en évidence des calcifications.

Actuellement histopathologiquement, il est impossible d'affirmer avec certitude qu'il s'agit d'un P.X.E., or nous savons que le diagnostic anatomo-pathologique a une valeur fondamentale.

Par ailleurs, on peut signaler que le compte-rendu opératoire rapportait qu'au niveau du tronc coeliaque et surtout au niveau de l'artère mésentérique supérieure, il existait un important tissu fibreux, mais les parois de ces derniers avaient un aspect strictement normal.

En résumé il existe des lésions cutanées et des lésions oculaires compatibles avec le P.X.E., associées à une atteinte vasculaire et à des anomalies cardiaques, pas obligatoirement toutes en rapport avec cette affection. D'après l'histologie, nous pouvons affirmer avec certitude qu'il s'agit d'une dystrophie élastique.

Maintenant à partir des diagnostics différentiels évoqués précédemment, nous pouvons chercher si cliniquement et anatomo-pathologiquement l'un d'eux ressemblerait à notre observation.

En ce qui concerne l'**Elastose Solaire** (58, 77), en microscopie électronique l'aspect est semblable à celui observé au niveau des biopsies cutanées de Mme X...

Cette dégénérescence du tissu élastique s'observe au niveau des zones exposées à la lumière or dans le cas de notre patiente le même aspect a été retrouvé au niveau de la biopsie de l'artère mésentérique supérieure.

On ne peut donc pas écarter, suite aux biopsies cutanées faites au niveau des faces latérales du cou, que Mme X... présente une Elastose Solaire d'autant que cette région fait partie des zones exposées à la lumière mais cela n'explique pas les lésions vasculaires.

Comme nous retrouvons le même aspect histologique au niveau vasculaire et au niveau cutané, nous pouvons éliminer toutes les pathologies dermatologiques concernant l'atteinte du tissu élastique cutané sans atteinte systémique.

En ce qui concerne les dysplasies du tissu conjonctif nous pouvons également supprimer :

**Le Cutis Laxa (123)** , car il donne un aspect clinique très particulier de la peau (qui est très extensible avec de grands plis flasques, ....) ce qui ne se retrouvait pas chez notre patiente.

De plus histologiquement, il y a une dégénérescence granuleuse des fibres élastiques.

**Le syndrome de BUSCHKE-OLLENDORF (18)** où les lésions papuleuses prédominent au niveau de l'abdomen, des fesses et à la racine des cuisses.

En microscopie électronique, les fibres élastiques n'ont pas de cassures mais au contraire elles sont anastomosées en « bois de cerf »

**Le syndrome de MARFAN** : Mme X... ne présente pas du tout le morphotype caractéristique de cette affection.

**Le syndrome de MENKES**, est une maladie récessive liée à l'X, qui touche les nourissons de sexe masculin.

**Le syndrome de WERNER** caractérisé par une atrophie de la peau, une fonte du tissu sous-cutané et musculaire donnant un aspect de « membre de cadavre », de « tête d'oiseau », associé à un état sclérodermiforme, des ulcérations des jambes, une artériopathie précoce, une raucité de la voix et une cataracte bilatérale survenant après 20 ans.

Cliniquement il n'existe aucune similitude avec Mme X...

Pour le syndrome d'EHLERS-DANLOS (123), dans sa forme caractéristique, il n'y a pas de similitude avec notre observation.

Mais il existe différentes formes cliniques dont deux types peuvent attirer notre attention.

La liste des différents types connus n'est pas close et donc de nouvelles formes pourraient s'y ajouter (18).

Le type II « mitis » est caractérisé par des signes cliniques très atténués où il persiste seulement une hyperlaxité limitée aux mains et aux pieds.

En ultra-structure il y a une augmentation du diamètre des fibrilles.

Le type V récessif lié à l'X, où l'on retrouve des signes cliniques évoquant le type II

En ultra-structure les fibrilles de collagène sont de diamètre variable.

Sur le plan biochimique, un déficit en lysyl-oxydase (enzyme intervenant dans l'assemblage des molécules de collagène) a été mis en évidence.

D'une manière générale, l'histologie du syndrome d'EHLERS-DANLOS est caractérisée par une raréfaction des fibres de collagène mais parfois elles apparaissent pratiquement normales. Les fibres élastiques du derme réticulaire sont épaissies, ce qui est le cas dans notre observation.

Dans certains cas où les formes cliniques sont discrètes, la biopsie cutanée peut être sub-normale.

Toutefois en ce qui concerne le P.X.E. nous savons qu'il s'agit d'une maladie très hétérogène : il existe différentes formes selon la clinique et selon la transmission.

Devant tous les signes cliniques que présente Mme X... compatible avec le P.X.E. on peut se demander s'il ne pourrait pas s'agir d'une forme atténuée de cette affection (47).

Dans tous les cas cette patiente doit être suivie attentivement par des spécialistes. L'évolution nous permettra peut être d'affirmer le diagnostic.

# **CHAPITRE VII**

## **SURVEILLANCE ET TRAITEMENT DU PSEUDOXANTHOME ELASTIQUE**

La prise en charge des patients et leur surveillance est toujours de mise.

Les explorations indispensables à pratiquer sont (29) :

- ◆ numération formule sanguine à la recherche d'une anémie
- ◆ calcémie, phosphorémie pour mettre en évidence une hypercalcémie ou hyperphosphorémie
- ◆ profil lipidique, électrophorèse des lipoprotéines pour surveiller l'apparition d'une hypercholestérolémie.
- ◆ examen ophtalmologique bi-annuel avec fond d'oeil, verre à 3 miroirs, test de la grille d'Amsler et angiographie à la fluorescéine une fois par an à la recherche de stries angioïdes.
- ◆ prise de tension artérielle
- ◆ radiographie des membres inférieurs à la recherche de calcifications.
- ◆ l'électrocardiogramme pour dépister des troubles du rythme et de la conduction.
- ◆ l'échographie cardiaque afin de découvrir des complications tel le prolapsus de la valve mitrale.
- ◆ la radiographie pulmonaire pour évaluer la silhouette cardiaque.
- ◆ le doppler des membres inférieurs et supérieurs à la recherche de sténoses.

Les lésions cutanées sont le plus souvent asymptomatiques, mais quand elles sont très étendues elles peuvent poser des problèmes esthétiques surtout chez la femme. Si elle est souhaitée la chirurgie plastique (213) est possible et donne une excellente amélioration surtout au niveau du cou et de l'aîne (107).

Les résultats obtenus persistent au moins 5 ans. Il n'y a pas de complications ni de contre-indications à l'anesthésie.

La surveillance ophtalmologique doit être bi-annuelle, de façon à traiter précocement pour retarder ou éviter la perte de la vision centrale. L'acuité visuelle, le fond d'oeil avec examen au verre à 3 miroirs, le test d'Amsler seront complétés par une angiographie à la fluorescéine en cas de néovascularisation et d'exsudats.

Au stade de néovascularisation, on peut prévenir les hémorragies rétinienne grâce à la photocoagulation par le laser (65). Les hémorragies en dehors de la macula sont traitées avec succès mais la néovascularisation rechute souvent après 4 ans.

Les sites traités au laser cicatrisent moyennant une gliose et scotome.

Quand l'hémorragie est survenue au niveau de la macula, le laser est contre indiqué. Il est donc important de pratiquer une surveillance régulière afin d'intervenir au bon moment, avant l'hémorragie.

L'éviction de tous les sports violents (boxe, rugby, football, hockey, descente de ski, haltérophilie) pouvant être à l'origine de traumatismes (oculaires (124) et vasculaires) est recommandée. Par contre les sports d'endurance comme la natation, la marche, la bicyclette sont bénéfiques.

Un suivi cardio-vasculaire est indispensable comprenant la prise régulière de la tension artérielle (29).

L'hypertension artérielle doit être contrôlée le mieux possible en raison des risques d'hémorragies.

Les thiazidiques doivent en principe être évités car ils peuvent induire des hypercalcémies. Le furosémide est préférable car il augmente l'excrétion urinaire de calcium.

La correction des facteurs de risques de l'athérosclérose (surpoids, hypercholestérolémie, hyperglycémie, tabac) est impérative.

Il a également été proposé par NELDNER (152) de limiter les apports alimentaires en calcium et en phosphore, dans l'espoir théorique de diminuer la minéralisation des fibres élastiques. La diète calcique durant l'enfance et l'adolescence comprend un apport d'environ 800 mg par jour et semble ralentir le développement des lésions et même favoriser la régression de l'atteinte cutanée (136).

Certains auteurs ( GOTO (86), AYRES et MIHAN (9)) ont essayé un traitement par vitamine E et obtenus des résultats satisfaisants sur les lésions cutanées et oculaires (17, 92).

Actuellement le traitement étiologique reste à trouver, le seul traitement est symptomatique.

En cas d'hémorragie digestive le patient doit être hospitalisé, les traitements par cimétidine et anti-acides sont parfois insuffisants et la seule solution reste l'intervention chirurgicale. La gastrectomie totale doit être évitée dans la mesure du possible.

L'évolution habituellement lente et la bonne tolérance clinique des lésions artérielles incitent à un traitement médical. Les vasodilatateurs périphériques et les anti-agrégants plaquettaires peuvent être utilisés, mais leur intérêt est très discuté.

Par contre l'indication d'un traitement anti-coagulant oral ou anti-inflammatoires non stéroïdiens doit être longuement réfléchi en raison des risques hémorragiques.

L'avènement des techniques récentes telles que l'échocardiographie, la tomodensitométrie, la résonance magnétique nucléaire est à l'origine d'un meilleur dépistage des manifestations cardio-vasculaires (119)

L'échocardiographie (167) et le doppler sont actuellement indispensables dans le bilan cardio-vasculaire, ils permettent un diagnostic précoce, un suivi non invasif et participent aux décisions thérapeutiques, essentiellement chirurgicales.

Le progrès des techniques chirurgicales ont permis d'augmenter l'espérance de vie des malades (15, 37). Les sténoses artérielles sont susceptibles de bénéficier d'un pontage comme dans le cas de notre patiente Mme X....

En revanche la fragilité de la paroi artérielle incite à une grande prudence vis à vis d'un geste d'angioplastie.

Enfin, le conseil génétique n'est pas facile dans cette affection dont la transmission génétique se fait sur un mode variable. Par conséquent quand un cas est diagnostiqué, il est nécessaire de réaliser une étude familiale exhaustive, à la fois pour le conseil génétique, les risques oculaires et vasculaires et surtout en prévision de grossesse.

# ***CONCLUSION***

Les dysplasies héréditaires du tissu conjonctif :

- Syndrome de MARFAN
- Syndrome d'EHLERS-DANLOS
- Cutis Laxa
- P.X.E
- Osteogenesis imperfecta ...

comportent d'importantes manifestations cardio-vasculaires.

Ces maladies considérées comme rares sont souvent méconnues du fait de formes frustes ou réduites parfois aux seules atteintes cardio-vasculaires.

En présence d'une artériopathie oblitérante des membres, d'une maladie coronarienne, d'une hypertension artérielle, d'un accident vasculaire cérébral survenant chez un sujet jeune, il faut penser à l'Elastorrhexie et rechercher des lésions cutanées (avec biopsie en cas de doute), des calcifications artérielles, des stries angioïdes au fond d'oeil, la notion d'hémorragies digestives ou utérines dans les antécédents (67).

L'examen histologique d'une pièce opératoire (biopsie artérielle à l'occasion d'un pontage par exemple) s'avère d'une haute valeur.

Les progrès de la chirurgie ont permis d'améliorer le pronostic des patients en permettant essentiellement un traitement symptomatique (13).

Il faut l'envisager dans certains cas de façon prophylactique.

Mais le risque opératoire est plus important du fait de la fragilité des tissus.

Enfin, si dans notre observation, l'évolution confirme le diagnostic de P.X.E., le symptôme d'appel : l'angor abdominal fera son originalité.



# BIBLIOGRAPHIE

1. Adnet JJ., Kalis B., Hopfner C. et coll. . Contribution à l'étude histochimique et cytochimique ultrastructurale du pseudoxanthome élastique. *Ann. Derm. Syph.* , 1973 ; 100, n° 5-6 : 530-536.
2. Akhtar M., Brody H. . Elastic tissue in pseudoxanthoma elasticum : Ultrastructural study of endocardial lesions. *Arch. Pathol.*, 1975, 99 : 667-671.
3. Alinder U., Boström H. Clinical studies on a Swedish material of pseudoxanthoma elasticum. *Acta. Med. Scand.* ; 1972 ; 191 :273-282.
4. Altmann LK., Fialkow PJ., Parker F.. Pseudoxanthoma elasticum : an underdiagnosed genetically heterogenous disorder with protean manifestations. *Arch. Intern. Med.*; 1974 ; 134 : 1048-1054.
5. André JM. Les dysplasies vasculaires systématisées. *Expansion scientifique française*, Paris, 1973 : 230-236.
6. Appelmans M., Lebasp. Stries angioïdes et lésions associées. *Ann. Oculist.* 1953 ; 186 : 225-246
7. Araki Y., Imai S., Saith A. et coll.. A case of carotid rete mirabile associated with pseudoxanthoma elasticum. *No to Shinkei* ; 1986 ; 38 : 495-500.
8. Auster B., Santa-Cruz DJ. Psoriasis and pseudoxanthoma elasticum. *Cutis* ; 1978 ; 22 : 178-180.
9. Ayres SJ, Mihan R. Pseudoxanthoma elasticum an epidermolysis bullosa, response to vitamin E. *Cutis* ; 1969 ; 5 (3) : 287-294.
10. Balzer F. Recherches sur les caractères anatomiques du xanthélasma. *Arch. de Physiol.* (series 3) 1884 ; 4 : 65-80
11. Barrière H., Berger M., Stalder JF. Pseudoxanthome élastique et grossesse. *Ann. Derm. Venero.* ; 1981 ; 107 : 817-819.
12. Belli A., Cawthorne S. Visceral angiographic findings in pseudoxanthoma elasticum. *Br. J. Radiol.*; 1988 ; 61 : 368-371.
13. Bennis A, Mehadji BA, Souлами S, Tahiri A, Chraïbi N. Les manifestations cardiovasculaires des dysplasies héréditaires du tissu conjonctif. *Ann. Cardio. Angio.* Paris ; 1993 apr. ; 42 (4) : 173-181.
14. Berger M., Sugar J. Beiträge zu dem Gemeinsamen vorkommen des Groenblad-Strandberg Syndroms (Pseudoxanthoma elasticum Darrier) und des Hypophysen tumors. *Arch. Klin. Exper. Derm.* ; 1958 ; 208 : 22-37
15. Bete J., Banas J., Moran J., Pinn V., Levine H. Coronary artery disease in an 18 year old girl with pseudoxanthoma elasticum : Succesful surgical therapy. *Amer. J. Cardiol.* ; 1975 ; 36 : 515-520.
16. Beurey J., Weber M., Picard L., André J. Myélopathie cervicale ischémique au cours d'une élastorrhéxie systématisée. *Bull. Soc. Fr. Dermato. Syph.* ; 1971 ; 78 : 509-511.
17. Beylot C., Bioulac P., Doutre MS. L'atteinte dermatologique au cours des dysplasies héréditaires du tissu conjonctif d'expression oculo-cutanée. *Bull. Soc. Ophthlmo.* ; 1979 ; 79 : 837-840.

18. Beylot C., Bioulac-Sage P. Les dysplasies héréditaires du tissu conjonctif. *Encyclopédie médico-chirurgicale ; Paris ; Dermatologie ; 1977 ; fascicule 12660 A10 : 4-88, 21p.*
19. Beylot C., Doutre MS., Beylot-Barry M., Busquet M. Les atteintes artérielles au cours des dysplasies héréditaires du tissu conjonctif. *Rev. Med. Int. ; 1994 ; 15 :193-209.*
20. Biot J., Desbordes P. A propos d'un nouveau cas de pseudoxanthome élastique. Association avec une cervicarthrose et un syndrome de Barré-Liou. *Med. Trop. ; 1968 ; 28 : 75-84*
21. Bischler V. Le fond de l'oeil moucheté multicolore, manifestation frustrée du syndrome de Grönblad-Strandberg. *Bull. Soc. Med. Hop., Paris ; 1961 ; 77 : 273-284.*
22. Blondeau M, Mathivat A, Voisin J, Iris L. Les manifestations artérielles de l'élastorrhexie systématisée. *Bull. Soc. Med. Hop. ; Paris ; 1961 ; 77 : 273-284.*
23. Blumenkrantz N., Danielsen L., Asboe-Hansen G. Biosynthesis of collagen in pseudoxanthoma elasticum. *Acta. Derm. Venerol. ; 1973 ; 53 : 429-434.*
24. Blumenkrantz N., Danielsen L., Asboe-Hansen G. Biosynthesis of elastin in pseudoxanthoma elasticum. *Acta. Derm. Venerol. ; 1973 ; 53 : 435-437.*
25. Blumenkrantz N., Danielsen L., Jorgensen K. X-ray fluorescence analysis of skin in pseudoxanthoma elasticum. *Acta. Derm. Venerol. ; 1974 ; 54 : 129-132.*
26. Bogdanowski T., Gluza J., Rasiewicz D. The significance of fluorescein angiography in the early diagnosis of lesions on ocular fundus at pseudoxanthoma elasticum patients. *Arch. Derm. Res. ; 1977 ; 258-264.*
27. Bonnet P. Les stries angioïdes de la rétine. *Arch. Ophtal. ; 1933 ; 50 : 721-750.*
28. Bossuyt A., Verbeelen D. Accumulation of 99m Tc pyrophosphates in the skin lesions of pseudoxanthoma elasticum. *Clin. Nucl. Med. ; 1966 ; 1 : 245.*
29. Bourgaut I., Cosnes A., Revuz J. Le pseudoxanthome élastique. *Ann. Dermato. Venerol. ; 1990 ; 117 : 133-137.*
30. Brown OR., Demots H., Kloster FE., Roberts A., Menashe VD., Beals RK. Aortic root dilatation and mitral valve prolaps in Marfan's syndrom : an echocardiographic study. *Circulation ; 1975 ; 52 : 651-657*
31. Calap J., Mascaro JM., Alonso J. Scanning electron microscopic and X-ray micro-analysis study of the mineral deposits in pseudoxanthome elasticum. *Arch. Dermato.res. ; 1977 ; 259 : 91-96.*
32. Capusan I., Fazakas J., Gherman E., Pop O. Elastorrhexie systématisée et ostéopétrose d'Albers-Schonberg. *Ann. Dermato. Syph. ; 1960 ; 89 :142.*
33. Carlborg U. Study of circulatory disturbances, pulse wave velocity and pressure pulses in larger arteries in cases of pseudoxanthoma elasticum and angioïd streaks : a contribution to the knowledge of function of the elastic tissue and the smooth muscles in larger arteries. *Acta. Med. Scand. (suppl.) ; 1944 ; 151 : 1-209.*
34. Carlborg U., Ejrup B., Grönblad E. Vascular studies in pseudoxanthoma elasticum and angioïd streaks. *Acta. Med. Scand. ; 1959 ; 166 (suppl. 350) : 1-84.*
35. Carlborg U., Grönblad E. The incidence of arteriosclerosis in pseudoxanthoma-elasticum. *Acta. Med. Scand. ; 1955 ; 308 : 37-38.*

36. Caro I., Sher MA., Rippey J. Pseudoxanthoma elasticum and elastosis perforans serpiginosa. *Dermatologica* ; 1975 ; 150 : 36-42.
37. Carter DJ., Vince FP. Woodward DAK. Arterial surgery in pseudoxanthoma elasticum. *Postgrad. Med. J.* ; 1976 ; 52 : 291-292.
38. Castel Y., Renard G., Masse R., Mollaret J., Roche J., Chartier P. Maheu M., Velly JN. L'élastorrhéxie systématisée ou syndrome de Grönblad-Strandberg et Touraine. *L'ouest médical* ; 1968 ; 4 : 241-260.
39. Chalk JB., Patterson MC., Pender MP. An intracranial arteriovenous malformation and palatal myoclonus related to pseudoxanthoma elasticum. *Aust. NZ J. Med.* ; 1989 ; 19 : 141-143.
40. Chauffard MA. Xanthelasma disséminé et symétrique sans insuffisance hépatique. *Bull. Soc. Med. Hop., Paris* ; 1889 ; 6 (séries 3) : 412-419.
41. Chauveaux AM., Le Rebeller MJ., Douenne JL. Signes oculaires des dysplasies héréditaires du tissu conjonctif. *Bull. Soc. Opht. Franc.* ; 1979 ; 10 : 845-849.
42. Chiche P., Melki GR., Berkmann M. Etude histologique des tissus orcéinophiles de la peau et des vaisseaux dans la maladie de Paget. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.* ; 1966 ; 73 : 891-895.
43. Christesen OB. An exogenous variety of pseudoxanthoma elasticum in old farmers. *Acta. Derm. Venerol.* ; 1978 ; 58 : 319-321.
44. Clarkson JG., Altman RD. Angioïd streaks. *Surv. Ophthalmol.* ; 1982 ; 26 (5) : 235-246.
45. Cocco AE., Grayer DI., Walker BA., Martyn LJ. The stomach in pseudoxanthoma elasticum. *JAMA* ; 1969 ; 210 : 2381-2382.
46. Coffman JD., Sommers JC. Familial pseudoxanthoma elasticum and heart disease. *Circulation* ; 1959 ; 19 : 242-252.
47. Coleman K., Hope Ross M., Mc Cabe M., Coleman R., Mooney D. Disk drusen and angioïd streaks in pseudoxanthoma elasticum. *Am. J. Ophtal.* ; 1991 ; 112 : 166-170.
48. Condom PI., Serjeant GR. Ocular findings in elerly cases of homozygous sickle cell disease in Jamaïca. *Br. J. Opht.* ; 1976 ; 60 : 361-364.
49. Connor PJ., Juergens JL., Peny HO., Hollenhorst RW., Edwards JE. Pseudoxanthoma elasticum and angioïd streaks : A review of 106 cases. *Am. J. Med.* ; 1961 ; 30 : 537-543.
50. Constantinides G., Corbel M., Turut P. Stries angioïdes et membrane néo-vasculaire choroïdienne. *Bull. Soc. Ophtal.* ; 1974 ; 74 : 493-497.
51. Cordier J., Raspiller A., Stehlin B. Elastorrhéxie avec manifestations oculaires et amaurose congénitale de Leber dans une même fratrie. *Bull. Soc. Ophtal.* ; 1973 ; 73 : 359-361.
52. Coscas G. Stries angioïdes. *Clin. Ophtal.* ; 1978 ; 5 : 143-162.
53. Cottini G. Association des syndromes de Grönblad-Strandberg et d'Ehlers-Danlos chez un même sujet. *Acta. Dermato. Venero.* ; 1949 ; 29 : 544.
54. Cristol R., Debray J., Aron D. Les manifestations cardio-vasculaires du pseudoxanthome élastique à propos d'un cas typique avec infarctus myocardique. *Ann. Med. Int.* ; 1972 ; 123 : 771-776.

55. Cunningham JR., Lippma SM., Reni WA. et coll. Pseudoxanthoma elasticum : treatment of gastrointestinal hemorrhage by arterial embolization and observations of autosomal dominant inheritance. *Johns Hopkins's Med. J.* ; 1980 ; 147 : 163-173.
56. Danesmend TK. Ocular findings in a case of haemoglobine H disease. *Br. J. Ophta.* ; 1979 ; 63 (12) : 842-844.
57. Daniel F. Pseudoxanthome élastique. *Revue Prat.* ; 1969 ; 19 : 4347-4362.
58. Danielsen L. Morphological changes in pseudoxanthoma elasticum and senile skin. *Acta. Derm. Venerol.* (Stockh.) (suppl.) ; 1979 ; 83 : 1-79.
59. Danielsen L., Kobayashi T. Internal elastic lamina of gastric arteries in pseudoxanthoma elasticum. *Acta. Path. Microbiol. Scand.* ; 1972 ; section A ; 80 : 697-704.
60. Danielsen L., Kobayashi T. Pseudoxanthoma elasticum : an ultrastructural study of scar tissue. *Acta. Derm. Venerol.* ; 1974 ; 54 : 121-128.
61. Danielsen L., Kobayashi T., Larsen HW., Mitgaard K., Christensen HE. Pseudoxanthoma elasticum : A clinical pathological study. *Acta. Derm. Venero.* (Stocks) ; 1970 ; 50 : 355-373.
62. Darier J. Le pseudoxanthome élastique. *Ann. Dermato. Syph.* ; 1896 : 1211-1217.
63. Davis JL., Wojnarowska FT., Frith D. Pseudoxanthoma elasticum presenting with blindness. *J. Roy Soc. Med.* ; 1989 ; 82 : 627-628.
64. Degos R., Touraine R., Civatte J., Lessard R., Leclercq A. Pseudoxanthome élastique. In 12 ème Congrès Assoc. Derm. et Syph. Langue franç.. Maladies du tissu élastiques. Paris ; Masson ; 1965 : 221-257.
65. Deutman AF, Kovacs B. Argon laser treatment in complications of angioïd streaks. *Am. J. Ophta.* ; 1979 ; 88 (1) : 12-17.
66. Di Matteo J, Foucault JP. Les localisations artérielles et cardiaques de l'élastorrhexie systématisée. *Coeur Med. Int.* ; 1964 ; 3 : 163-171.
67. Di Matteo J., Heulin A., Jaubert F., Delkage F. Les manifestations cardiovasculaires de l'élastorrhexie systématisée (syndrome de Grönblad-Strandberg-Touraine). *Ann. Med. Int.* ; 1983 ; 134 : 470-477.
68. Dixon JM. Angioïd streaks and pseudoxanthoma elasticum with aneurysm of internal carotid artery. *Am. J. Ophta.* ; 1951 : 1323-1332.
69. Doyne RW. Choroidal and retinal changes ; the result of blows on the eyes. *Trans. Ophtal. Soc. U. K.* ; 1889 ; 9 : 129.
70. Dupré A., Bonafé JL. Les lésions cutanées du pseudoxanthome élastique. *J. Agreg.* ; 1979 ; 12 : 355-367.
71. Dupré A., Bonafé JL., Christol B. et coll. Lésions acnéiformes induites par le pseudoxanthome élastique. *Ann. Derm. Venero.* ; 1979 ; 106 : 481-487.
72. Echave V., Koornick AR., Jacobson JH. Vascular manifestations of pseudoxanthoma elasticum. *Vasc. Surg.* ; 1981 ; 15 : 67-70.
73. Eddy DD., Farber EM. Pseudoxanthoma elasticum. Internal manifestations : a report of cases and a statistical review of the literature. *Arch. Dermato.* ; 1962 ; 86 : 729-740.

- 74.Engelman MW., Fliegelman MT. Pseudoxanthoma elasticum. *Cutis* ; 1978 ; 21 : 837-840.
- 75.Englund JA., Lucas RV. Cardiac complications in children with systemic Lupus Erythematosus. *Pediatrics* ; 1983 ; 72 : 724-730.
- 76.Fang ML, Astarita RW, Steinman HK. Cardiac calcifications and yellow papules in a young man. *Arch. Derma.* ; 1988 ; 124 : 1560-1564.
- 77.Fleischmaer R., Lara JV. Actinic elastosis and pseudoxanthoma elasticum. *Dermato.* ; 1966 ; 133 : 366-378.
- 78.Fournier D. Pseudoxanthoma elasticum a little known syndrom. *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* ; 1984 ; 73 : 183-191.
- 79.Frances C., Robert L. Elastin and elastic fibers in normal and pathologic skin. *Int. J. Derma.* ; 1984 ; 23 : 166-179.
- 80.Goemine L., Van Ginnehenn E., Bernard R. Syndrome de Grönblad-Strandberg : à propos d' un cas associant un état para-diabétique à une atteinte artérielle périphérique précoce. *La Presse Med.* ; 1963 ; 52 : 2511-2514.
- 81.Goette DK,, Carpentier WM. The mucocutaneous marker of pseudoxanthoma elasticum. *Oral. Surg.* ; 1981 ; 51 : 68-72.
- 82.Gold S. Still's disease with pseudoxanthoma elasticum. *Proc. R. Soc. Med.* ; 1957 ; 50 : 473.
- 83.Goodman RM., Smith EW., Paton D. Pseudoxanthoma elasticum : a clinical and histopathological study. *Medicine* ; 1963 ; 42 : 297-334.
- 84.Gordon SG., Hinkle LL., Shaw E. Cysteine protease characteristics of the proteoglycanases activity from normal and pseudoxanthoma elasticum fibroblasts. *J. Labo. Clin. Med.* ; 1983 ; 102 : 400-410.
- 85.Gordon SG., Overland M., Foley J. Evidence for increased protease activity secreted from cultured fibroblasts from patients with pseudoxanthoma elasticum. *Connect. Tissue Res.* ; 1978 ; 6 : 61-68.
- 86.Goto K. Involvement of central nervous system in pseudoxanthoma elasticum. *Folia Psychiat. Neuro.* ; Jpn ; 1975 ; 29 : 263-277.
- 87.Grange JD., Bonnet M. Rétinopathies à stries angioïdes. *L'encyclopédie médico-chirurgicale*, Paris ; 1980 ; fascicule 21242 C 10 ; 4.
- 88.Grison D., Eisenmann B., Baehrel B., Kiény R. Les complications vasculaires de l'élastorrhexie systématisée. *Chirurgie* ; 1976 ; 102 : 440-448.
- 89.Grönblad E. Angioïd streaks : pseudoxanthoma elasticum. *Vorläufige Mitteilung Acta. Ophtal.* ; 1929 ; 7 : 329-332.
- 90.Guivarch P., Florent C., Desaint B., Tubiana JM., Merland JJ., Levy VG. Hémorragie digestive haute au cours d'une pseudoxantomatose élastique. Traitement par embolisation artérielle. *Gastroentérol. Clin. Biol.* ; 1989 ; 13 : 432-434.
- 91.Hallopeau H., Laffitte P. Pseudoxanthome élastique. *Ann. Derma. Syph.* ; 1904 : 596-610.
- 92.Hamilton-Gibbs J. Death form coronary calcinosis occurring in a baby of a mother presenting with pseudoxanthoma elasticum. *Aust. J. Derma.* ; 1970 ; 2 : 145-148.

93. Hartman A., Hartman-Visser SR. Pseudoxanthoma elasticum with extensive comedo-formation. *Dermatologica* ; 1977 ; 154 (5) : 318-319.
94. Heid E., Eberst E., Lazrak B., Basset A. Pseudoxanthome élastique et lésions acnéiformes. *Ann. Derm. Venero.* ; 1980 ; 107 : 569-571.
95. Heyl T. Pseudoxanthoma elasticum with granulomatous skin lesions. *Arch. Derm. Syph.* ; 1967 ; 96 : 528-531.
96. Hickey AJ, Wilcken DEL. Prevalence of mitral valve prolapse in an australian population. *Lancet* ; 1980 ; 1 : 1366.
97. Hidano A., Nagajima G., Shimizu T. Pseudoxanthome élastique associé à la maladie de Marfan. *Ann. Derm. Venero.* ; 1979 ; 106 : 503-505.
98. Hilding A. Angioïd streaks of retina associated with pseudoxanthoma elasticum. *Minnesota Med.* ; 1935 ; 18 : 599-600.
99. Hogan JF., Heaton CL. Angioïd streaks and systemic disease. *Br. J. Derm.* ; 1973 ; 89 : 411-416.
100. Howard GM. Angioïd streaks in acromegaly. *Am. J. Ophta.* ; 1963 ; 56 : 137.
101. Huang S, Kuma G, Steele H. Cardiac involvement pseudoxanthoma elasticum. *Am Heart J.* ; 1967 ; 74 : 680-686.
102. Hull DS., Aaberg TM. Fluorescein study of a family with angioïd streaks and pseudoxanthoma elasticum. *Br. J. Ophtal.* ; 1974 ; 58 : 738-745.
103. Irani C., Dagonet Y., Casasoprana A., Ribierre M. Pseudoxanthome élastique avec insuffisance aortique et hypertension artérielle chez un enfant de 12 ans. *Arch. Fr. Pédiatr.* ; 1984 ; 41 : 337-339.
104. Jackson A, Loh CL. Pulmonary calcification and elastic tissue damage in pseudoxanthoma elasticum. *Histopathology* ; 1980 ; 4 : 607-611.
105. Kadri W., Rosen E., Harcourt B. Intraretinal changes in the Grönblad-Strandberg syndrom. *Br. J. Ophtal.* ; 1973 ; 47 : 588-592.
106. Kalina RE. Facial angiomatosis with angioïd streaks. *Arch. Ophta.* ; 1970 ; 84 : 528.
107. Kaplan E., Henjyoji E. Pseudoxanthoma elasticum : a dermal elastose with surgical implications. *Plastic. Reconstr. Surg.* ; 1976 ; 58 : 595-600.
108. Kaplan G., Vinceneux P., Grossin M., Kahn MF. L'association d'une calcinose tumorale et d'un pseudoxanthome élastique : à propos d'une observation. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.* ; 1980 ; 47 : 657-660.
109. Kazakis A; M., Parish WR. Periumbilical perforating pseudoxanthoma elasticum. *J. Am. Acad. Derma.* ; 1988 Aug. ; 19 : 384-388.
110. Kito K., Kobayashi N., Mori N., Kohno H. Ruptured aneurysm of the anterior spinal artery associated with pseudoxanthoma elasticum. *J. Neurosurg.* ; 1983 ; 58 : 126-128.
111. Klein D. Le questionnaire génétique. Conseil génétique pour un malade présentant l'association complexe d' un déficit en G. 6 P. D., d'un syndrome de Grönblad-Strandberg et d'une épilepsie. *J. Genet. Hum.* ; 1973 ; 21 : 57-62.
112. Knapp H. On the formation of dark angioïd streaks as an unusual metamorphosis of retinal hemorrhage. *Arch. Ophtal.* ; 1892 ; 21 : 289-289.

113. Krill AE., Klien BA., Archer DB. Precursors of angioïd streaks. *Am. J. Ophthal.* ; 1973 ; 76 : 875-879.
114. Lambert D, Dubost M, Mugneret F, Justrabo E. Pseudoxanthome élastique associé à des troubles du métabolisme lipidique. *Presse Med Nouv.* ; 1975 ; 4 : 1123-1124.
115. Lancu TC, Almagor G, Savir H. Ocular abnormalities in chronic familial hyperphosphatasemia. *J. Pedia. Ophthal. Strbismus* ; 1980 ; 17 (4) : 220-223.
116. Langness U, Kreysel HW, Thiel HJ, Paetzold OH. Klinische und genetische aspekte beim Darier-Groenblad-Strandberg syndrom. *Med. Klin.* ; 1974 ; 69 : 1229-1234.
117. Larmande A, Margailan A. Maladie de Paget et syndrome de Grönblad-Strandberg. *Bull. Soc. Fr. Ophthal.* ; 1957 ; 70 : 206-215.
118. Le Rebeller MJ, Penide JF, Douenne JL, Hournau A. Sur un cas de syndrome de Grönblad-Strandberg avec dégénérescence maculaire évoluée et maladie de Basedow. *Bull. Soc. Ophtha.* ; 1977 ; 77 : 713-717.
119. Lebowhl M, Distefano D, Prioleau PG. Pseudoxanthoma elasticum and mitral valve prolapse. *N. Engl. J. Med.* ; 1982 ; 103 : 228-231.
120. Lebowhl M., Halperin J., Phelps RG. Occult pseudoxanthoma elasticum in patients with premature cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* ; 1993 ; 329 : 1237-1239.
121. Lebowhl M., Phelps R. G., Yannuzzi L., Chang S., Schwartz I., Fuchs W. Diagnosis of pseudoxanthoma elasticum by scar biopsy in patients without characteristic skin lesions. *N. Engl. J. Med.* ; 1987 ; 317 : 347-350.
122. Lever WF. Affections dégénératives. *Histopatho. de la peau* ; 1967 : 247-252.
123. Lever WF. Les génodermatoses. *Histopatho. de la peau* ; 1967 : 69-75.
124. Levin DB, Bell BK. Traumatic retinal hemorrhage with angioïd streaks. *Arch. Ophtha.* ; 1977 ; 95 : 1072-1073.
125. Longas MO., Wish P., Lebowhl M., Fleischmaer R. Glycosaminoglycans of skin and urine in pseudoxanthoma elasticum : evidence for chondroitin-6-sulfate alterations. *Clin. Chim. Acta.* ; 1986 ; 155 : 227-236.
126. Lund HZ, Gilbert CF. Perforating pseudoxanthoma elasticum. *Arch. Pathol.* ; 1976 ; 100 : 544-546.
127. Mac Caughey RS, Alexander LC, Morrish JA. The Grönblad-Strandberg syndrom : a report three cases presenting with massive gastrointestinal hemorrhage during pregnancy. *Gastroenterology* ; 1956 ; 31 : 156-158.
128. Mac Creedy CA, Zimmerman TJ, Webster SF. Management of upper gastrointestinal hemorrhage in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Surgery* ; 1989 ; 105 : 170-174.
129. Mac Kusick VA.. A genetic view of cardiovascular diseases. *Circulation* ; 1964 ; 30 : 326-357.
130. Mac Kusick VA.. Heritable disorders of connective tissue. 4 th ed. CV Mosby, St Louis. 1972 : 475-520.
131. Mac Phaul JJ, Engel FL. Heterotopic calcification, hyperphosphatemia and angioïd streaks of the retina. *Amer. J. Med.* ; 1961 ; 31 : 488.

132. Magozaki N. A case of pseudoxanthoma elasticum associated with familial hypercholesterolemia. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* ; 1981 ; 70 : 417-422.
133. Mansour AM, Shields JA, Annesley WH, El Baba F, Tasman W, Tomer TL. Macular degeneration in angioïd streaks. *Ophthalmologica* ; 1988 ; 197 : 36-41.
134. Mantora H, Cope V. Pulmonary opacities in pseudoxanthoma elasticum : Report of two cases. *Br. J. Radiol.* ; 1981 ; 54 : 65-67.
135. Martinez-Hernandez A., Huffer WE. Pseudoxanthoma elasticum : dermal polyanions and the mineralization of elastic fibers. *Lab. Invest.* ; 1974 ; 31 : 181-186.
136. Martinez-Hernandez A., Huffer WE., Neldner K., Gordon S., Baselreeve E. Resolution and repair of elastic tissue calcification in pseudoxanthoma elasticum. *Arch. Path. Lab. Med.* ; 1978 ; 102 : 303-305.
137. Mazalton A, Messimy R. Maladie de Paget et syndrome de Grönblad-Strandberg. *Sem. Hop.* ; 1961 ; 37 : 3591-3596.
138. Meislik J, Nelner K, Reeve EB, Ellis PP. A typical drusen in pseudoxanthoma elasticum. *Ann. Ophthal.* ; 1979 ; 11 (4) : 653-656
139. Melslik J, Neldner KH, Reeve EB. Laser treatment in maculopathy of pseudoxanthoma elasticum. *Can. J. Ophta.* ; 1978 ; 13 : 210-212.
- 140. Mendelsohn G., Bukley BH., Hutchins GM. Cardiovascular manifestations of pseudoxanthoma elasticum. *Arch. Pathol. Lab. Med.* ; 1978 ; 102 : 298-302.
141. Mensing H., Schaeg G. Composites an aberrant structure of the collagen fibrill. *Dermatologica* ; 1984 ; 168 : 1-9.
142. Messimy R, Metzger J, Schaison G. Elastopathie cutanée et anomalies vasculaires associées à des troubles neurologiques. *Rev. Neuro.* ; 1975 ; 131 : 419-432.
143. Messis CP, Budzilovitch GN. Pseudoxanthoma elasticum report of an autopsied case with cerebral involvement. *Neurology* ; 1970 ; 20 (7) : 703-709.
144. Mikol F, Mikol J, Leclere J. Dilatations anévrismales des carotides internes et calcinose cutanée au cours d'une élastorrhexie systématisée : essai de traitement par la calcitonine. *Ann. Med. Int.* ; 1974 ; 125 : 225-238.
145. Moretti CF, Texier L, Staeffec J. Elastorrhexie systématisée et maladie de Paget : Unité histologique des lésions. *Sem. Hop.* ; 1962 ; 38 : 3813-3818.
146. Muldal S, Enoch BA, Ahmed A, Harris R. Partial trisomy 14q- and pseudoxanthoma elasticum. *Clin. Genet. Dann.* ; 1973 ; 4 : 480-489.
147. Muller H. Dysbasia intermittens ten gevolge van pseudoxanthoma elasticum. *Nederl. T. Geneesk.* ; 1967 ; 3 : 1698-1703.
148. Nagant de Deuxchaignes C, Bourlond A. Syndrome de Grönblad-Strandberg et spondylarthritis ankylosante. *Arch. Belges Derma.* ; 1967 ; 23 : 77-85.
149. Najjar S. Tumoral calcinosis and pseudoxanthoma elasticum. *J. Pediat.* ; 1968 ; 72 : 243-247.
150. Navarro-Lopez F, Llorian A, Ferrer-Roca O. Restrictive cardiomyopathy in pseudoxanthoma elasticum. *Chest* ; 1980 ; 78 : 113-115.



151. Neimann N, Pernot C, Rauber G, Marchal C, Houlemare L. L'hémosidérose pulmonaire dite idiopathique. Ces rapports avec le syndrome de Grönblad-Strandberg-Touraine. *Arch. Franç. Pédiat.* ; 1966 ; 23 : 397-411.
152. Neldner KH. Pseudoxanthoma elasticum. *Clin. Dermatol.* ; 1988 ; 6 (1) : 1-159.
153. Neldner KH. Pseudoxanthoma elasticum. In Royce PM, Steinman B (eds). *Connective Tissue and its Heritable Disorders : Molecular, Genetic and Medical Aspects*. New-York, Willey-Liss ; 1993 : 425-436.
154. Nellen M, Jacobson M. Pseudoxanthoma elasticum with coronary artery calcification. *S. Afr. Med. J.* ; 1958 ; 32 : 649-651.
155. Nielsen AO. Salpeter-induced dermal changes electron microscopically indistinguishable from pseudoxanthoma elasticum. *Acta.Derm. Venero.* (Stock.) ; 1978 ; 58 (4) : 323-327.
156. Nishida H, Endo M, Koyanagi H, Ichihara T, Takao A, Maruyama M. Coronary artery bypass in a 15 year old girl with pseudoxanthoma elasticum. *Ann. Thorac. Surg.* ; 1990 ; 49 : 483-485.
157. O'Holleran M, Merrell RC. Pseudoxanthoma elasticum and polyposis coli. *Arch. Surg.* ; 1981 ; 116 : 476-477.
158. Otkjaer-Nielsen A., Johnson E. Apatite crystals in pseudoxanthoma elasticum : a combined study using electron microscopy and selected area diffraction analysis. *J. Invest. Dermatol.* ; 1977 ; 69 : 376-378.
159. Pai SH, Zaz FG. Concurrence of pseudoxanthoma elasticum, elastosis perforans serpiginosa and systemic sclerosis. *Dermatologica* ; 1970 ; 140 : 54-59.
160. Pasquali-Ronchetti I., Baccarani-Contri M., Pincelli C., Bertazonni GM. Effect of selective enzymatic digestions on skin biopsies from pseudoxanthoma elasticum : an ultrastructural study. *Arch. Derm. Res.* ; 1986 ; 278 : 386-392.
161. Pasquali-Ronchetti I., Volpin D., Baccarani-Contri M., Castellani I., Peserico A. Pseudoxanthoma elasticum. Biochemical and ultrastructural studies. *Dermatologica* ; 1981 ; 163 : 307-325.
162. Patnaik B, Malik SRK. Fluorescein fundus photographs of angioïd streaks. *Br. J. Ophta.* ; 1971 ; 55 : 833-837.
163. Paton D. Angioïd streaks in acromegaly. *Am. J; Ophta.* ; 1963 ; 56 : 841.
164. Pelbois I, Rollier F. Association d'une élastorrhéxie et d'un syndrome d'Ehlers-Danlos. *Bull. Soc. Fr. Derma. Syph.* ; 1952 ; 59 : 141.
165. Pernot C. Lésions aortiques et valvulaires au cours du pseudoxanthome élastique. *Arch. Fr. Pédiat.* ; 1985 janv. 42 (1) : 63.
166. Perrin C, Castanet J, Iacour JP, Michiels JF. Papulose blanche du cou. Aspects cliniques du pseudoxanthome élastique. *Ann. Derma. Venero.* ; 1996 ; 123 (2) : 114-117.
167. Petitalot JP, Chaix AF, Boissonet M, Gandon P, Baylac DF, Sydre Y, Barraine R. Echocardiographie et maladie du tissu conjonctif. *Ann. Cardio. Angio.* ; 1987 ; 36 (2) : 95-102.
168. Pierard GE. Pseudoxanthoma elasticum : morphological and biomechanical study of dominant type 1 and recessive type 2 forms. *Ann. Derma. Venero.* ; 1984 ; 111 : 111-116.

169. **Pierard J., Kint A.** Pseudoxanthome élastique : sa structure en microscopie électronique. *Ann. Derma. Syph.* ; 1970 ; 97 : 481-492.
170. **Plange O.** On pigment striae with secondary changes in the retina hemorrhage. *Arch. Ophthal.* ; 1892 ; 21 : 282-288.
171. **Pope FM.** Historical evidence for the genetic heterogeneity of pseudoxanthoma elasticum. *Br. J. Derma.* ; 1975 ; 92 : 493-509.
172. **Pope FM.** Pseudoxanthoma elasticum : an historical survey . *Trans. St John's hosp. Dermato. Soc.* ; 1972 ; 58 : 235-250.
173. **Pope FM.** Two types of autosomal recessive pseudoxanthoma elasticum. *Arch. Dermato.* ; 1974 ; 110 : 209-212.
174. **Prick JJ., Thijssen H.** Radiodiagnostic signs of pseudoxanthoma *elasticum*. *Clin. Radio.* ; 1977 ; 28 : 549.
175. **Przybojewski JZ, Maritz F, Tiedt FA.** Pseudoxanthoma elasticum with cardiac involvement. *S. Afr. J. Med.* ; 1981 ; 21 : 268-275.
176. **Puvaneswary M.** Pulmonary radiographic changes in pseudoxanthoma elasticum. *Australas. Radio.* ; 1986 Nov. ; 30 (4) : 310-312.
177. **Pyeritz RE, James LW, William AR.** pseudoxanthoma elasticum and mitral valve prolapse. *N. Engl. J. Med.* ; 1982 ; 307 : 1451-1452.
178. **Rauber G, Pernot C, Floquet J, Marchal C.** Etude anatomo-clinique de la dystrophie élastique dans l'hémossidérose pulmonaire dite idiopathique. *Laval Med.* ; 1966 ; 37 : 558-566.
179. **Rigal D.** Observation pour servir à l'histoire de la chéloïde diffuse xanthélasmiq. *Ann. Derma. Syph.* ; 1881 ; 2 : 491-501.
180. **Robert L.** Morphologie moléculaire du tissu conjonctif. *Ann. Med. Reims* ; 1976 ; 113 : 57-61.
181. **Robertson MG, Schroeder JB.** Pseudoxanthoma elasticum : a systemic disorder. *Am. J. Med.* ; 1959 ; 27 : 433-442.
182. **Rodnan GP, Fisher ER, Warren JE.** Pseudoxanthoma elasticum : Clinical findings and identification of the anatomic defect. *Clin. Res.* ; 1958 ; 6 : 236-
183. **Rodriguez-Camarero SJ, Manchado P, Gonzalez JA et coll.** Thrombosis arterial aguda extremitaria en el pseudoxantoma elastico. *Angiologia* ; 1992 ; 2 : 58-61.
184. **Ross R, Fialkow PJ, Altmann LK.** Fine structure alteration of elastic fibers in pseudoxanthoma elasticum. *Clin. Genet.* ; 1978 ; 13 : 213-223.
185. **Sandberg LB, Soskel NT, Leslie JG.** Elastin structure, biosynthesis and relation to disease state. *N. Engl. J. Med.* ; 1981 ; 304 : 566-579.
186. **Schachner L, Young D.** Pseudoxanthoma elasticum with severe cardiovascular disease in a child. *Am. J. Dis. Child.* ; 1974 ; 127 : 571-575.
187. **Schaffer B, Copelan HW, Beerman H.** A cutaneous manifestations of a systemic disease : report of a case of Paget's disease and a case of calcinosis with arteriosclerosis as manifestation of this syndrom. *Arch. Derma.* ; 1957 ; 76 : 622-633.

188. Schievink WI, Michels VV, Piepgras DG. Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders : a review. *Stroke* ; 1994 ; 25 : 889-903.
189. Schutt DA. Pseudoxanthoma elasticum and elastosis perforans serpiginosa. *Arch. Dermatol.* ; 1965 ; 91 : 151-152.
190. Schwartz E, Cruikshank FA, Lebwohl M. Determination of desmosines in elastin-related skin disorders by isocratic high performance liquid chromatography. *Exp. Mol. Pathol.* ; 1990 ; 52 : 63-68.
191. Schwartz E, Cruikshank FA, Lebwohl M. Elastase-like protease and elastolytic activities expressed in cultured dermal fibroblasts derived from lesional skin of patients with pseudoxanthoma elasticum, actinic elastosis and cutis-laxa. *Clin. Chim. Acta.* ; 1988 Aug. 31 ; 176 (2) : 219-224.
192. Shields JA, Federman JL, Tomer TL, Annesley WH. Angioïd streaks ophthalmoscopic variations and diagnostic problems. *Br. J. Ophthalmol.* ; 1975 ; 59 : 257-266.
193. Siguier F, Guillaumat L, Hewitt J. Le syndrome de Grönblad-Strandberg-Touraine. *Sem. Hop. Paris* ; 1960 ; 36 : 3257-3265.
194. Slade AKB, John RM, Swanton RH. Pseudoxanthoma elasticum presenting with myocardial infarction. *Br. Heart J.* ; 1990 ; 63 : 372-373.
195. Smallridge RC. Pseudoxanthoma elasticum and autoimmune thyroid disease. *Arch. Intern. Med.* ; 1983 ; 143 : 1490.
196. Smith JG Jr, Davidson EA, Taylor RW. Cutaneous acid mucopolysaccharides in pseudoxanthoma elasticum. *J. Invest. Dermatol.* ; 1964 ; 43 : 429-430.
197. Strandberg J. Pseudoxanthoma elasticum. *Z. Haut. Geschlechtskr.* ; 1929 ; 31 : 689-695.
198. Sudre Y, Becq-Giraudon R. Manifestations hémorragiques de l'élastorrhéxie systématisée. *Cah. Med.* ; 1971 ; 12 : 1345-1358.
199. Suerig KC, Siefert FK. Pseudoxanthoma elasticum and sickle cell anemia. *Arch. Intern. Med.* ; 1964 ; 113 : 135.
200. Takuotsuji Three dimensional architecture of altered dermal elastic fibers in pseudoxanthoma elasticum. Scanning electron microscopic studies. *J. Inv. Dermatol.* ; 1984 ; 82 : 518-521.
201. Temine P. Contribution à l'étude de l'élastorrhéxie systématisée. Thèse médecine, Paris ; 1941.
202. Tereau YF. A morphological and ultrastructural study of one case. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.* ; 1979 ; 27 (2) : 116-120.
203. Testart J, Watelet J, Metayer J, Papion H, Riviere J. Prolifération calcaire endo-aortique du sujet jeune, complication de l'élastorrhéxie. *Press. Med.* ; 1994 14 mai ; 23 (n°18) : 860.
204. Thomas C, Cordier J, Reny A. Stries angioïdes, hérédités, épilepsie et autres associations morbides. *Bull. Soc. Ophthalmol. Paris* ; 1966 ; 79 : 545-572.
205. Tiozzo-Costa R, Baccarani-Contri M, Cingui MR, Pasquali-Ronchetti I, Salvini R, Rindi S. Pseudoxanthoma elasticum : Ultrastructural and biochemical study on proteoglycan and proteoglycan-associated material produced by skin fibroblasts in vitro. *Coll. Relat. Res.* ; 1988 ; 8 : 49-64.

206. Toporcer NB, Kantor GR. Peri umbilical hyperpigmented plaq. Peri umbilical perforating pseudoxanthoma elasticum. *Arch. Dermato.* ; 1990 Dec. ; 126 (12) : 1639-1642.
207. Touraine A. L'élastorrhéxie systématisée. *Bull. Soc. Fr. Derma. Syph.* ; 1940 ; 47 : 255-273.
208. Uitto J, Lichtenstein JR. Defect in the biochemistry of collagen in diseases of connective tissue. *J. Invest. Dermato.* ; 1976 ; 66 : 59-79.
209. Uitto J, Lindy S, Turto H et al. Biochemical characterization of pseudoxanthoma elasticum : Collagen biosynthesis in the skin. *J. Invest. Derma.* ; 1971 ; 57 : 44-48.
210. Uitto J, Paul JJ. Methods in laboratory investigation. Elastic fibers in human skin : quantitation of elastic fibers by computerized digital image analysis and determination of elastin by radioimmunoassay of desmosine. *Lab. Invest.* ; USA ; 1983 ; 49 : 499-505.
211. Uitto J, Ryhanen L, Abraham PA, Pereda AJ. Elastin in disease. *J. Invest. Dermato.* ; 1982 ; 79 ; suppl.1 : 160-168.
212. Uitto J. Biochemistry of the elastic fibers in normal connective tissues and its alterations in diseases. *J. Invest. Derma.* ; 1979 ; 72 : 1-8.
213. Viljoen DL, Bloch C, Beighton P. Plastic surgery in pseudoxanthoma elasticum : experience in nine patients. *Plast. Reconstr. Surg.* ; 1990 feb ; 85 (2) : 233-238.
214. Viljoen DL, Pope FM, Beighton P. Heterogeneity of pseudoxanthoma elasticum : Delineation of a new form ? *Clin. Gen.* ; 1987 ; 32 : 105-105.
215. Wahlquist ML, Fox RM, Beech AM et coll. Peripheral vascular disease as a mode of presentation of pseudoxanthoma elasticum. *Aust. N. Z. J. Med.* ; 1977 ; 7 : 523-525.
216. Walker ER, Frederickson RG, Mayes MD. The mineralization of elastic fibers and alterations of extra-cellular matrix in pseudoxanthoma elasticum. *Arch. Derma.* ; 1989 ; 185 : 70-76.
217. Watrin J, Legatt E, Steinetz. Syndrome de Grönblad-Strandberg chez une tuberculeuse. *Ann. Derma. Syph.* ; 1946 ; 75 : 725.
218. Wilhelm K, Paver K. Sudden death in pseudoxanthoma elasticum. *Med. J. Aust.* ; 1972 ; 2 : 1363-1365.
219. Wilkinson DS. Pseudoxanthoma elasticum and acrosclerosis. *Proc. R; Soc. Med.* ; 1977 ; 70 : 567-570.
220. Wolff HH, Stokers JF, Schlesinger BE. Vascular abnormalities associated with pseudoxanthoma elasticum. *Arch. Dis. Child.* ; 1952 ; 27 : 82-88.
221. Woodcock CW. Pseudoxanthoma elasticum, angioïd streaks of the retina and osteitis deformans. *Arch. Dermato.* ; 1952 ; 65 : 263.
222. Worms R, Mazalton A, Mercier JN. Les hémorragies digestives au cours du syndrome de Grönblad-Strandberg. *Bull. Soc. Med. Hop. Paris* ; 1961 ; 77 : 30-41.
223. Yamamura T, Sano S. Ultrastructural and histochemical analysis of thready material in pseudoxanthoma elasticum. *J. Cutan. Patho.* ; 1984 ; 11 : 282-291.

# ***TABLE DES MATIERES***

<b>INTRODUCTION</b>	<b>10</b>
<b><u>CHAPITRE I</u> HISTORIQUE</b>	<b>11</b>
1 <u>Période Anatomo-clinique</u>	11
1. 1 Découverte des lésions cutanées	11
1. 2 Les lésions oculaires	12
1. 3 L'unification	12
1. 4 Les atteintes artérielles	12
2 <u>Période histopathologique</u>	13
<b><u>CHAPITRE II</u> PSEUDOXANTHOME ELASTIQUE</b>	<b>14</b>
1 <u>Épidémiologie</u>	14
1. 1 Prévalence	14
1. 2 Démographie	15
1. 3 Âge d'apparition de la maladie	15
1. 4 Pronostic	15
2 <u>Génétique</u>	16
3 <u>Anatomie-pathologie</u>	18
3. 1 Rappel anatomo-pathologique sur la structure du tissu conjonctif	18
3. 2 Etude histologique	21
3. 2. 1 des lésions cutanées typiques	21
3. 2. 2 de la paroi artérielle	23
3. 2. 3 des lésions oculaires	23
3. 3 Approche histochimique, biochimique et immunochimique	25
4 <u>Physiopathogénie</u>	26

5 <u>Clinique</u>	27
5. 1 Les manifestations cutanées	27
5. 2 Les manifestations oculaires	29
<b><u>CHAPITRE III OBSERVATION</u></b>	<b>34</b>
1 <u>Antécédents</u>	34
1. 1 Personnels	34
1. 2 Familiaux	34
2 <u>Histoire de la maladie</u>	35
3 <u>Examen clinique</u>	35
3. 1 Examen cardiologique	36
3. 2 Examen pulmonaire	36
3. 3 Examen digestif	36
3. 4 Examens uro-néphrologique et neurologique	36
3. 4 Examen dermatologique	36
4 <u>Examens biologiques</u>	38
5 <u>Examens complémentaires</u>	38
6 <u>Evolution</u>	39
<b><u>CHAPITRE IV LES MANIFESTATIONS CARDIO- VASCULAIRES DU PSEUDOXANTHOME ELASTIQUE</u></b>	
1 <u>Manifestations cardiaques non coronaires</u>	43
2 <u>Atteintes vasculaires</u>	45
2. 1 Artériopathie des membres	45
2. 2 Atteinte artérielle coronaire	47
2. 3 Atteinte aortique	48
2. 4 Hypertension artérielle	49
2. 5 Phénomènes hémorragiques	49
2. 5. 1 Hémorragies digestives	49
2. 5. 2 Hémorragies génitales	50
2. 5. 3 Les autres hémorragies	50

2. 6 Atteinte cérébro-méningée	52
2. 6. 1 Accidents vasculaires cérébraux	52
2. 6. 2 Troubles neurologiques divers	52
2. 6. 2. 1 Les crises comitiales	52
2. 6. 2. 2 Les troubles de l'équilibre	53
2. 6. 2. 3 Les pertes de connaissance	53
2. 6. 2. 4 Les migraines récidivantes	53
2. 6. 2. 5 Les troubles neuro-psychiques	53
2. 7 Atteinte pulmonaire	54

## **CHAPITRE V FORMES CLINIQUES** **56**

### **DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS**

### **ASSOCIATIONS AVEC LE P.X.E.**

<b>1 <u>Les différentes formes cliniques</u></b>	<b>56</b>
1. 1 Les formes monosymptomatiques	56
1. 2 Le syndrome de GRÖNBLAD-STRANDBERG	56
1. 3 La forme cutané-vasculaire	56
1. 4 La forme oculo-vasculaire	57
1. 5 L'élastorrhexie systématisée de TOURAINE	57
<b>2 <u>Diagnosics différentiels</u></b>	<b>57</b>
2. 1 L'Elastose Sénile	57
2. 2 L'Elastome diffus de DUBREUILH	57
2. 3 L' Elastoïdose Cutanée Nodulaire à Kystes et Comédons	58
2. 4 L'Elastome Perforant Serpigineux	58
2. 5 La Maladie de KYRLE	58
2. 6 Le Naevus Elastique Pré-mammaire de LEWANDOSKY	58
2. 7 La Papulose Blanche du cou	58
2. 8 Les Dysplasies héréditaires du tissu conjonctif	58
2. 8. 1 L'Elastome Juvénile de WEIDMANN	58
2. 8. 2 Le Cutis Laxa	59
2. 8. 3 Le Syndrome de BUSCHKE-OLLENDORF	59
2. 8. 4 Le Syndrome d'EHLERS-DANLOS	59
2. 8. 5 Le Syndrome de MARFAN	60
2. 8. 6 Le Syndrome de MENKES	60
2. 8. 7 Le Syndrome de WERNER	60
<b>3 <u>Les associations avec le P.X.E.</u></b>	<b>60</b>
3. 1 L'Elastome Perforant Serpigineux	61
3. 2 Le Syndrome de MARFAN	61
3. 3 Le Syndrome d'EHLERS-DANLOS	61
3. 4 La Maladie de PAGET	61
3. 5 Les autres associations	61

<u>CHAPITRE VI</u>	DISCUSSION	63
<u>CHAPITRE VII</u>	SURVEILLANCE ET TRAITEMENT DU PSEUDOXANTHOME ELASTIQUE	68
<u>CONCLUSION</u>		71
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>		42
<u>TABLE DES MATIERES</u>		84



## ***SERMENT D'HIPPOCRATE***

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire

BON A IMPRIMER N° 76

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

REIGNIEZ (Christel). — Manifestations cardio-vasculaires du Pseudoxanthome élastique. — 88 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 1997).

**RESUME :**

A propos du cas d'une patiente souffrant d'angor abdominal et présentant des lésions cutanées et oculaires, le diagnostic de Pseudoxanthome élastique a été posé.

Cette observation nous a permis de faire le point sur les manifestations cardio-vasculaires de cette maladie rare, héréditaire du tissu conjonctif qui se traduit par une dégénérescence et une calcification du tissu élastique.

Cliniquement, elle s'exprime par l'association plus ou moins complète de papules jaunâtres au niveau des plis de flexion, de stries angioides au fond d'œil et de manifestations cardio-vasculaires. Celles-ci sont fréquentes, variées, souvent asymptomatiques, parfois isolées, rendant le diagnostic difficile.

Elles surviennent chez le sujet jeune, voire l'enfant, sont révélées soit par des lésions occlusives responsables d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde, d'artériopathie des membres, d'accidents vasculaires cérébraux, d'hypertension artérielle, soit par des lésions anévrismales entraînant des hémorragies surtout digestives ou cérébro-méningées.

L'atteinte cardio-vasculaire conditionne le pronostic vital ; sa surveillance par échographie cardiaque et doppler artériel est indispensable.

**MOTS-CLES :**

- Pseudoxanthome élastique.
- Angor abdominal.
- Manifestations cardio-vasculaires.
- Tissu élastique.
- Stries angioides.

**JURY :** Président : Monsieur le Professeur J. BENSALD.  
Juges : Monsieur le Professeur J.-C. ALDIGIER.  
Monsieur le Professeur J.-M. BONNETBLANC.  
Monsieur le Professeur F. LABROUSSE.  
Monsieur le Professeur M. LASKAR.  
Membre invité : Monsieur le Docteur P. LACROIX.