

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1996

THESE N° 23/11

DYSPLASIES HEREDITAIRES DU TISSU CONJONCTIF
ET
MANIFESTATIONS RENALES
(A PARTIR DE DEUX CAS)



SCD UNIV.LIMOGES



D 035 100960 6

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 31 mai 1996

Par

Laurent SAUFFIER

né le 16 février 1966 à BRIVE LA GAILLARDE (Corrèze)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT..... - Président

Monsieur le Professeur ALDIGIER..... - Juge

Monsieur le Professeur LASKAR..... - Juge

Monsieur le Professeur SAUTEREAU..... - Juge

Monsieur le Docteur LACROIX..... - Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1996

THESE N° 23

DYSPLASIES HEREDITAIRES DU TISSU CONJONCTIF
ET
MANIFESTATIONS RENALES
(A PARTIR DE DEUX CAS)



THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 31 mai 1996

Par

Laurent SAUFFIER

né le 16 février 1966 à BRIVE LA GAILLARDE (Corrèze)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT..... - Président
Monsieur le Professeur ALDIGIER..... - Juge
Monsieur le Professeur LASKAR..... - Juge
Monsieur le Professeur SAUTEREAU..... - Juge
Monsieur le Docteur LACROIX..... - Membre invité

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 FrançoisPROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ADENIS Jean-Paul (CS)*	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (CS)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (CS)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (CS)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (CS)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIQUE
BENSAID Julien (CS)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (CS)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (CS)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (CS)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET INFORMATION MEDICALE
BRETON Jean-Christian (CS)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (CS)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (CS)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (CS)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (CS)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (CS)	PEDIATRIE
DENIS François (CS)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (CS)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (CS)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (CS)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS PIERRE (CS)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (CS)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (CS)	REANIMATION MEDICALE

GERMOUTY Jean
 HUGON Jacques
 LABROUSSE Claude (CS)
 LABROUSSE François
 LASKAR Marc (CS)
 LAUBIE Bernard (CS)
 LEGER Jean-Marie (CS)
 LEROUX-ROBERT Claude (CS)
 LIOZON Frédéric
 MELLONI Boris
 MENIER Robert (CS)
 MERLE Louis
 MOREAU Jean-Jacques (CS)
 MOULIES Dominique
 NATHAN-DENIZOT Nathalie
 OUTREQUIN Gérard
 PECOUT Claude (CS)
 PERDRISOT Rémy
 PILLEGAND Bernard (CS)
 PIVA Claude (CS)
 PRALORAN Vincent (CS)
 RAVON Robert (CS)
 RIGAUD Michel
 ROUSSEAU Jacques (CS)
 SAUTEREAU Denis
 SAUVAGE Jean-Pierre (CS)
 TABASTE Jean-Louis (CS)
 TREVES Richard (CS)
 VALLAT Jean-Michel
 VALLEIX Denis
 VANDROUX Jean-Claude (CS)
 VIDAL Elisabeth (CS)
 WEINBRECK Pierre

PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
 HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
 REEDUCATION FONCTIONNELLE
 ANATOMIE PATHOLOGIQUE
 CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
 PSYCHIATRIE D'ADULTES
 NEPHROLOGIE
 CLINIQUE MEDICALE A
 PNEUMOLOGIE
 PHYSIOLOGIE
 PHARMACOLOGIE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE
 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
 HEPATO-GASTRO- ENTEROLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
 THERAPEUTIQUE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 MEDECINE INTERNE
 MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* CS = Chef de Service.

DEDICACES

A Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT,

Professeur des Universités de Néphrologie

Medecin des Hôpitaux

Chef des Hôpitaux

Chef de Service.

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

Nous souhaitons vous remercier de l'enseignement que vous nous avez prodigué, de votre accueil et de la disponibilité que vous nous avez accordés lors de notre passage dans votre service.

À Monsieur le Professeur ALDIGIER,

Professeur des Universités de Néphrologie

Medecin des Hôpitaux.

Votre soutien et votre disponibilité ont permis de mener à bien ce travail.

Qu'il soit le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Nous vous remercions pour la disponibilité dont vous avez fait preuve dans l'étude de votre spécialité.

A Monsieur le Professeur LASKAR,

Professeur des Universités de Chirurgie Thoracique et Cardio -
vasculaire

Chirurgien des Hôpitaux

Chef de Service.

Vous nous avez fait l'honneur de juger ce travail.

Nous vous remercions de votre chaleureux accueil. Soyez
assuré de notre gratitude.

A Monsieur le Professeur SAUTEREAU,

Professeur des Universités d'Hépatogastro-entérologie

Praticien hospitalier.

Nous vous remercions de juger ce travail.

Nous avons apprécié, au cours de nos études, la clarté de vos exposés. Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur LACROIX,

Praticien hospitalier

Cardiologue.

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre plus vive
gratitude.

A mes parents,

Que ce travail soit le témoignage de toute mon affection et de ma reconnaissance pour leur soutien, leurs encouragements et l'intérêt qu'ils ont toujours portés à mes études.

A mes grands parents,

qui m'ont soutenu tout au long de ces années d'étude.

A ma soeur Françoise,

A mon beau-frère Jean-Jacques,

A toute ma famille et belle famille,

A tous mes amis.

A mon fils Pierre.

A ma femme, Marie-Pierre,

pour son amour, son aide et sa patience ...

A tout ceux qui m'ont aidé et encouragé dans ce travail ...

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE I : CAS CLINIQUES

1. CAS CLINIQUE N°1

1.1. Antécédents

1.2. Histoire de la maladie

1.3. Examen clinique

1.4. Examens biologiques

1.5. Examens complémentaires

1.6. Evolution

1.7. Résultats des examens anatomopathologiques

2. CAS CLINIQUE N°2

2.1. Antécédents

2.2. Histoire de la maladie

2.3. Examen clinique

2.4. Examens biologiques

2.5. Examens complémentaires

2.6. Evolution

2.7. Résultats des examens anatomopathologiques

CHAPITRE II

1. LES MALADIES HEREDITAIRES DU COLLAGENE ET DU TISSU ELASTIQUE

2. STRUCTURE ET METABOLISME DU COLLAGENE ET DU TISSU ELASTIQUE

2.1. Les collagènes

2.2. Les types de collagène

2.3. Les principales étapes de la synthèse et de la maturation du collagène

2.4. Le tissu élastique

2.5. Protéoglycanes et glycoprotéines de structures

2.6. Place du syndrome d'Elhers-Danlos dans une classification biochimique des maladies génétiques du collagène

3. SYNDROME D'ELHERS-DANLOS

3.1. Les formes d'E.D.S. cutané-articulaires « purs »

3.2. Les formes d'E.D.S. cutané-articulaires « compliqués »

3.3. Les formes d'E.D.S. articulaires

3.4. La transmission génétique

3.5. Les causes moléculaires

3.6. Traitement

4. LE PSEUDOXANTHOME ELASTIQUE OU ELASTORRHEXIE SYSTEMATISEE

4.1. Historique

4.2. Physiopathologie

4.3. Anatomopathologie

4.4. Génétique

4.5. Les signes du pseudoxanthome

5. LE SYNDROME DE MARFAN

5.1. Anatomopathologie

5.2. Manifestations cliniques

5.3. Traitement

6. CUTIS LAXA

6.1. Anatomopathologie

6.2. Génétique- physiopathologie

6.3. Manifestations cliniques du Cutis Laxa

6.4. Diagnostic différentiel

6.5. Traitement

7. OSTEOGENESE IMPARFAITE

7.1. Anatomopathologie

7.2. Manifestations cliniques

7.3. Les différentes formes cliniques

7.4. Traitement

DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La maladie d'Elhers-Danlos est une dysplasie héréditaire du tissu conjonctif associant une hyperélasticité cutanée ni douloureuse, ni déformante, une fragilité cutanée se traduisant par la survenue de plaies pour des traumatismes minimes, une hyperélasticité articulaire nette des genoux et des chevilles pouvant entraîner entorses et luxations, et une fragilité vasculaire conditionnant le pronostic, s'exprimant sous forme d'ecchymoses, d'hématomes spontanés pour des traumatismes minimes, d'anévrismes multiples et de ruptures artérielles (5,7,31,56).

Notre travail repose tout d'abord, sur l'observation d'une dissection spontanée de l'artère rénale. Celle-ci a été mise en évidence chez une jeune patiente atteinte par une maladie d'Elhers-Danlos de type IV. Notre étude souligne la diversité des manifestations cliniques, les difficultés de diagnostic et de traitement des complications dans ce cas d'Elhers-Danlos de type IV.

Le pseudoxanthome élastique est une dysplasie congénitale du derme associée habituellement à des lésions oculaires et vasculaires (58).

La seconde observation faisant l'objet de notre travail, correspond à des sténoses artérielles multiples compliquées de

manifestations rénales, chez une patiente atteinte d'un pseudoxanthome élastique.

Les dysplasies héréditaires du tissu conjonctif comportent d'importantes manifestations vasculaires. Mais du fait de formes frustes ou réduites à ces atteintes vasculaires, ces maladies considérées comme rares sont en fait souvent méconnues.

CHAPITRE I

CAS CLINIQUES

1. CAS CLINIQUE N°1

Melle D. Martine a été hospitalisée dans le Service de Néphrologie du 26 au 27 janvier 1994 et du 07 au 12 février 1994 pour angiographie des troncs supra-aortiques afin de vérifier une évolution spontanément favorable d'une dissection de l'artère vertébrale gauche.

1.1. Antécédents

- Appendicectomie en 1988.

- Hospitalisation en Dermatologie en 1989 pour hématome à répétition avec fragilité capillaire et hyperlaxité ligamentaire.

- Hospitalisation en Neurochirurgie en mars 1993 à la suite d'une monoplégie transitoire du bras gauche avec céphalées, hypertension artérielle, le diagnostic d'hémorragie méningée est éliminé.

- Hospitalisation en avril 1993 dans le Service de Néphrologie du CHRU de LIMOGES afin de réaliser le bilan de son HTA. Une angiographie rénale met en évidence une dissection de l'artère rénale droite. L'existence d'une dissection spontanée de l'artère rénale associée à une hyperlaxité ligamentaire et une modification de l'élasticité de la peau

fait évoquer la possibilité d'une maladie d'Elhers-Danlos. Un bilan vasculaire plus complet est réalisé. L'artériographie de l'aorte thoracique et des troncs supra-aortiques retrouve pour seule anomalie l'absence de l'artère vertébrale gauche.

- Août 1993 : réalisation d'une scintigraphie au DTPA. La fonction du rein droit correspond à 20 % de la fonction rénale totale.

- Octobre 1993 : hospitalisation dans le service du Professeur PLOUIN à l'Hôpital BROUSSAIS. Une artériographie rénale montre une importante régression de la dissection. La scintigraphie rénale montre que le rein droit assure 30 % de la fonction rénale globale.

L'évolution favorable de la dissection de l'artère rénale laisse la place à l'abstention. Seul un traitement anti-hypertenseur est prescrit. Seule persiste la question d'une éventuelle dissection de l'artère vertébrale gauche qui aurait eu une évolution spontanément favorable. Cette artère est effectivement retrouvée sur le Doppler des vaisseaux cervicaux. Une vérification par angiographie des troncs supra-aortiques pourra être réalisée à LIMOGES.

Traitement d'entrée, ENALAPRIL (RENITEC 20) : 1 comprimé le matin.

1.2. Histoire de la maladie

Melle D. Martine, patiente de 22 ans, a été hospitalisée le 26 janvier 1994 afin de réaliser une angiographie des troncs supra-aortiques pour vérifier l'évolution spontanément favorable d'une dissection de l'artère vertébrale gauche : Examen demandé à la suite d'un séjour à l'Hôpital BROUSSAIS dans le Service de Néphrologie où un Doppler des vaisseaux cervicaux retrouvait une artère vertébrale gauche perméable, chez cette patiente présentant une probable maladie d'Elhers-Danlos avec dissection spontanée de l'artère rénale droite.

1.3. Examen clinique

- Poids : 49 kg 400,

- Taille : 1,61 m,

- Pression artérielle : 110 mm Hg pour la systolique, 75 mm Hg pour la diastolique,

- Pouls : 70/mn.

Sur le plan cardio-vasculaire, pas de dyspnée, pas d'angor, pas de signe d'insuffisance cardiaque droite ou gauche. A l'auscultation, les bruits du coeur sont réguliers, pas de souffle, pas de signe de phlébite, tous les pouls sont perçus.

Sur le plan neurologique, bon état de conscience, pas de déficit sensitivo-moteur, pas de paresthésie.

Au plan uro-néphrologique, pas de dysurie, pas de pollakiurie, pas de brûlure mictionnelle, pas de colique néphrétique.

Au plan digestif, pas de trouble du transit, pas d'amaigrissement, les bruits hydo-aériques sont positifs.

Sur le plan dermatologique, on constate une saillie des pommettes et un micrognathisme. Les oreilles sont mal ourlées, d'implantation basse. La peau est amincie, soulignant l'arête nasale . L'aspect des cheveux, des yeux et de la cavité buccale ne présentent pas de particularité. Le réseau veineux sous-cutané est visible sur l'ensemble des téguments. La peau est fine, discrètement hyperextensible. Les extrémités des membres sont fines, décharnées avec une peau frippée, une pigmentation en mottes. Les tendons sont saillants. Les ongles sont fragiles, cassants. Des ecchymoses aux points de ponction veineuse et des

cicatrices sont également notées. On ne retrouve pas de nette hyperlaxité articulaire.

1.4. Examens biologiques

- Globules blancs : 7 000/mm³,
- Globules rouges : 4 550 000/mm³
- Hémoglobine : 13,9 g/dl,
- Hématocrite : 40,
- Coagulation : TCA : 38,8,
- Ionogramme, pH, bicarbonates : résultats normaux,
- Urée : 8,9 µmol/l,
- Créatinine : 100 µmol/l,
- Calcémie : 2,34 mmol/l,

- Phosphorémie : 1,38 mmol/l,

- Protides totaux : 79 g/l.

1.5. Examens complémentaires

Angiographie des troncs supra-aortiques :

L'examen met en évidence une absence complète d'opacification de l'artère vertébrale gauche. Seule une artère cervicale ascendante du tronc thyro-bi-cervico-scapulaire est opacifiée du côté gauche. En revanche, l'artère vertébrale droite ne présente pas d'anomalie évidente. Au niveau abdominal, le contrôle montre un aspect de faux anévrisme sur une branche de division de l'artère rénale droite.

1.6. Evolution

L'angiographie du 27 février 1994 ne retrouve pas de reperméabilisation de l'artère vertébrale gauche. Il existe toujours un faux anévrisme de l'artère rénale droite compliquant la dissection ancienne.

Malheureusement, la patiente va présenter un état de choc au décours de l'examen, n'évoquant pas une réaction au produit de contraste iodé car survenant trop tardivement après la première injection.

En revanche, dans ce contexte très particulier d'une maladie du collagène avec fragilité vasculaire, on évoque une dissection de l'artère fémorale droite avec hématome rétropéritonéal. Un examen échographique réalisé au décours de l'examen confirme ce diagnostic d'hématome.

Melle D. Martine présente une dissection iliaque droite et sera opérée en urgence. La patiente est hospitalisée dans le Service de Chirurgie Thoracovasculaire du 27 janvier au 7 février 1994 puis retourne dans le Service de Néphrologie.

L'écho-doppler réalisé le 2 février 1994 montre un bon résultat chirurgical avec un pontage perméable.

Des douleurs de la fosse iliaque droite réapparaissent le 21 février s'aggravant jusqu'au 1er mars avec réapparition d'un collapsus de type hémorragique motivant une réhospitalisation et une chirurgie vasculaire en urgence qui met en évidence un lâchage de suture. Un pontage aorto-fémoral droit est alors réalisé et Martine est, de nouveau, hospitalisée en post opératoire en Chirurgie Thoracovasculaire.

Les suites de cette seconde intervention d'abord sans problème, ont été marquées par la survenue le 5 mars d'importantes douleurs abdominales avec syndrome hyperthermique. L'état général s'est progressivement aggravé et une réintervention est décidée le 7 mars devant un tableau de choc septique (hémocultures positives à E. COLI), mettant en évidence une péritonite stercorale généralisée sur rupture colique. Une colostomie gauche est réalisée et Melle D. Martine est transférée en réanimation.

A l'admission dans le Service de Réanimation, l'état clinique est caractérisé par un tableau de choc septique persistant, nécessitant des amines vasoactives à forte dose.

L'évolution, malheureusement défavorable, a été dominée par les problèmes abdominaux et septiques. En effet, malgré une antibiothérapie à large spectre et les pansements fréquents, les suites opératoires ont été effroyables, imposant de nombreuses réinterventions du fait des problèmes de cicatrisation et de la fragilité tissulaire dus à la maladie causale. Malgré l'énorme volonté et le courage de Martine, des résections successives du grêle et du colon ont été nécessaires.

Au total, Melle D. Martine est décédée d'une péritonite stercorale dans les suites d'une chirurgie vasculaire pour dissection iliaque post artériographie, chez une patiente porteuse d'une probable maladie d'Elhers-Danlos.

1.7. Résultats des examens anatomopathologiques

Les résultats des différents examens anatomopathologiques, effectués et recensés à la suite du décès de Martine, dans le cadre de notre travail, sont les suivants :

1.7.1. Prélèvement effectué le 8 mars 1993

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES :

Morphotype marfenoïde. Hyperlaxité articulaire. Lésion cutanée en ligne type ligne de Blasko. Recherche d'une pathologie de surcharge et d'une pathologie du tissu élastique.

NATURE DU PRELEVEMENT :

BIOPSIE CUTANEE

Le laboratoire a reçu un prélèvement cutané qui mesure 0,2 cm de diamètre sur 0,3 cm.

Au microscope, ce prélèvement est revêtu d'un épiderme peu épais qui est le siège d'une ortho-kératose. Le corps muqueux est

atrophique. Le derme sous-jacent contient des vaisseaux d'aspect normal. Ils sont entourés par de rares éléments lymphocytaires. Sur l'Orcéïne, les fibres élastiques ont un aspect sensiblement normal. La recherche d'amylose est négative. Le Rouge Congo et la Thioflavine sont négatifs. On n'observe pas de surcharge hémossidérinique ni de surcharge mélanique.

CONCLUSION

Biopsie sensiblement normale. Absence d'amylose. Absence de lésion des fibres élastiques.

Le 16 avril 1993

1.7.2. Complément d'étude effectué sur le prélèvement du 08/03/93

RENSEIGNEMENT CLINIQUES :

Morphotype marfenoïde. Hyperlaxité articulaire. Lésion cutanée en ligne type ligne de Blasko. Recherche d'une pathologie de surcharge et d'une pathologie du tissu élastique.

NATURE DU PRELEVEMENT :

IMMUNO-MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

L'étude ultra-structurale d'un fragment cutané met en évidence au niveau du derme, une hyperplasie du tissu conjonctif avec un tissu collagène abondant et des fibres collagènes de grand diamètre présentant de nombreuses irrégularités. Il existe également de très grosses fibres élastiques abondantes, d'aspect déchiqueté.

On retrouve par endroit, une substance microfibrillaire abondante qui dissocie les faisceaux collagènes.

L'aspect ultra-structural est compatible avec une maladie d'Elhers -Danlos type IV.

Le 15 novembre 1993

1.7.3. Prélèvement effectué le 27/01/94

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES :

Forte suspicion de maladie d'Elhers-Danlos forme IV.

NATURE DU PRELEVEMENT :

DISSECTION ARTERE ILIAQUE

Le laboratoire a reçu un prélèvement artériel mesurant 5,5 cm de long sur 1 cm de diamètre.

A l'examen microscopique, on observe une dissection de la paroi artérielle située entre les 2/3 internes et le 1/3 externe de la média. Cette zone de dissection apparaît emplie de sang. Il n'est pas observé de lésion athéromateuse. La coloration de l'orcéïne montre des fibres élastiques d'épaisseur irrégulière. Elles apparaissent souvent fragmentées. Elles prennent, par place, une disposition hétérogène.

CONCLUSION

Aspect de dissection artérielle avec anomalies des fibres élastiques pouvant s'intégrer dans le cadre d'une maladie d'Elhers-Danlos.

Le 16 février 1994

1.7.4. Prélèvement effectué le 14/03/94

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES :

Maladie d'Elhers-Danlos stade IV. Résection de grêle.

Eviscération - arrachement du mésentère.

NATURE DU PRELEVEMENT :

Le laboratoire a reçu 24 cm d'intestin grêle. La muqueuse grêle apparaît très congestive.

A l'examen microscopique, la paroi grêle est le siège de remaniements ischémiques de surface. Elle apparaît très congestive sur toute son épaisseur et au niveau de la séreuse il existe un enduit fibrino-leucocytaire et nécrotique.

Au niveau des sections chirurgicales, il persiste d'importants phénomènes ischémiques avec congestion et réaction inflammatoire de la séreuse.

CONCLUSION

Remaniements ischémiques avec importante congestion et péritonite. Persistance de ces lésions au niveau des sections chirurgicales en particulier au niveau de l'une d'entre elles.

Le 01 avril 1994

1.7.5. Prélèvement effectué le 15/03/94

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES :

Maladie D'Elhers-Danlos. Eventration avec arrachement mésentérique.

NATURE DU PRELEVEMENT :

Résection du grêle

La pièce opératoire est constituée d' un segment d'intestin grêle mesurant 80 cm de long.

A l'ouverture, la muqueuse présente quelques plages hémorragiques, sans perforation pariétale. Par contre, le mésentère est le siège de suffusions hémorragiques avec de fausses membranes.

Examen microscopique :

L'essentiel des lésions siège dans le mésentère qui est dissocié par des raptus hémorragiques. Il s'y associe une réaction inflammatoire polymorphe avec formation de fausses membranes.

Cet infiltrat inflammatoire ainsi que les suffusions hémorragiques dissocient la partie externe de la musculuse. La couche interne ne présente pas d'anomalie notable. La sous-muqueuse est le siège d'un oedème et d'une congestion vasculaire intense. La muqueuse présente une structure sensiblement normale.

CONCLUSION

Hématome mésentérique avec signes de péritonite. Absence de perforation.

Le 31 mars 1994

1.7.6. Prélèvement effectué le 08/04/94

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES :

Patiente opérée de multiples fistules du grêle. Cholécystite.

Maladie d'Elhers-Danlos.

NATURE DU PRELEVEMENT :

1. RESECTION EPIPLOIQUE

Le laboratoire a reçu un prélèvement pesant 50 g et mesurant 10 cm sur 8 cm sur 1,5 cm.

Examen microscopique :

On observe un épiploon, siège d'importants remaniements fibro-inflammatoires. Au sein des plages fibreuses, il existe des éléments inflammatoires polymorphes. Cet épiploon apparaît, de plus, congestif.

En surface, on note la présence d'un enduit fibrino-leucocytaire. Il existe des remaniements granulomateux non spécifiques.

Au niveau d'une zone de stomie, on observe des remaniements inflammatoires polymorphes ainsi que des granulomes à cellules géantes.

CONCLUSION

Importants remaniements inflammatoires polymorphes, non spécifiques.

2. RESECTION ETENDUE DU GRELE

Le laboratoire a reçu deux prélèvements grêles non fixés. Le plus volumineux mesure 30 cm de long. Les anses grêles apparaissent agglutinées autour du mésentère qui apparaît très inflammatoire et congestif. On observe de nombreuses fistules.

Examen microscopique :

La séreuse grêle apparaît très inflammatoire, oedémateuse et congestive. On observe un enduit fibrino-leucocytaire. Il existe au niveau de la séreuse, des remaniements inflammatoires granulomateux sur corps étranger. On observe à ce niveau, de très nombreuses cellules géantes.

Au niveau des sections chirurgicales, il persiste d'importants phénomènes inflammatoires péritonéaux.

CONCLUSION

Fistules grêles avec remaniements inflammatoires sur corps étranger et aspect de péritonite.

3. CHOLECYSTECTOMIE

Le laboratoire a reçu une vésicule mesurant 10 cm de long sur 4 cm de diamètre.

Examen microscopique :

Au niveau du chorion de la muqueuse vésiculaire, on observe des macrophages chargés en pigment biliaire. Par ailleurs, il existe quelques phénomènes inflammatoires chroniques de la paroi.

Au niveau de la séreuse, on observe un enduit fibrino-leucocytaire.

CONCLUSION

Importantes lésions de péri-cholecystite.

Le 13 avril 1994

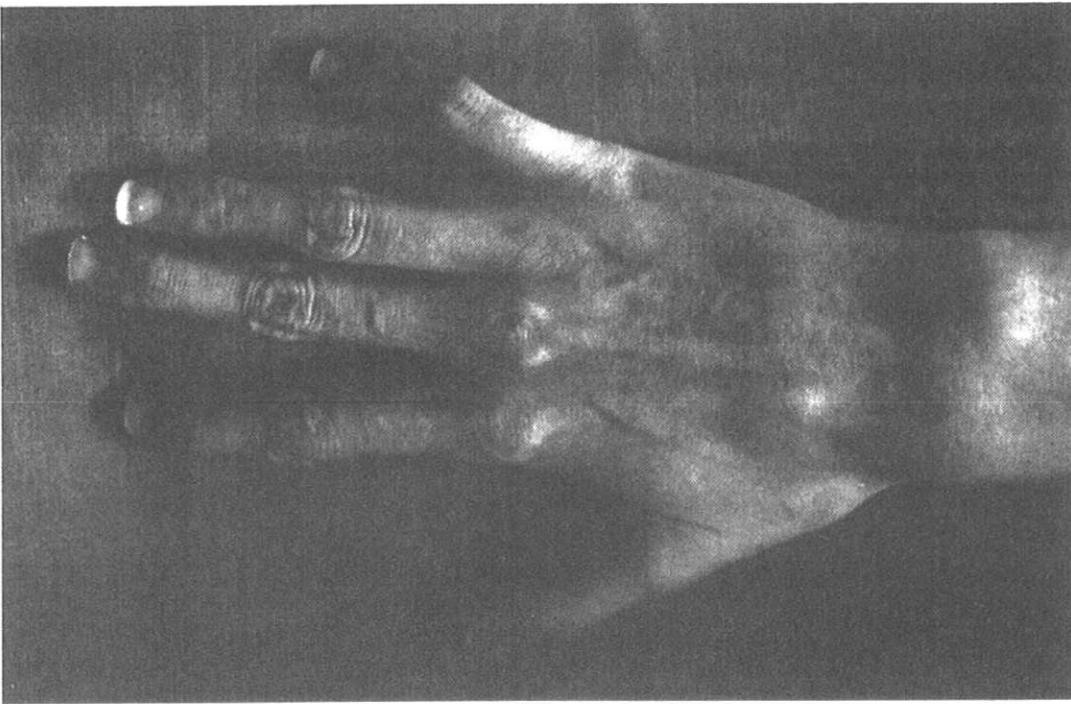


FIG. 1. — Aspect de vieillissement prématuré des extrémités associant une atrophie cutanée, une saillie tendineuse et une pigmentation en motte.

Premature aging of the extremities with atrophic skin, protuding tendon and spotted pigmentation.

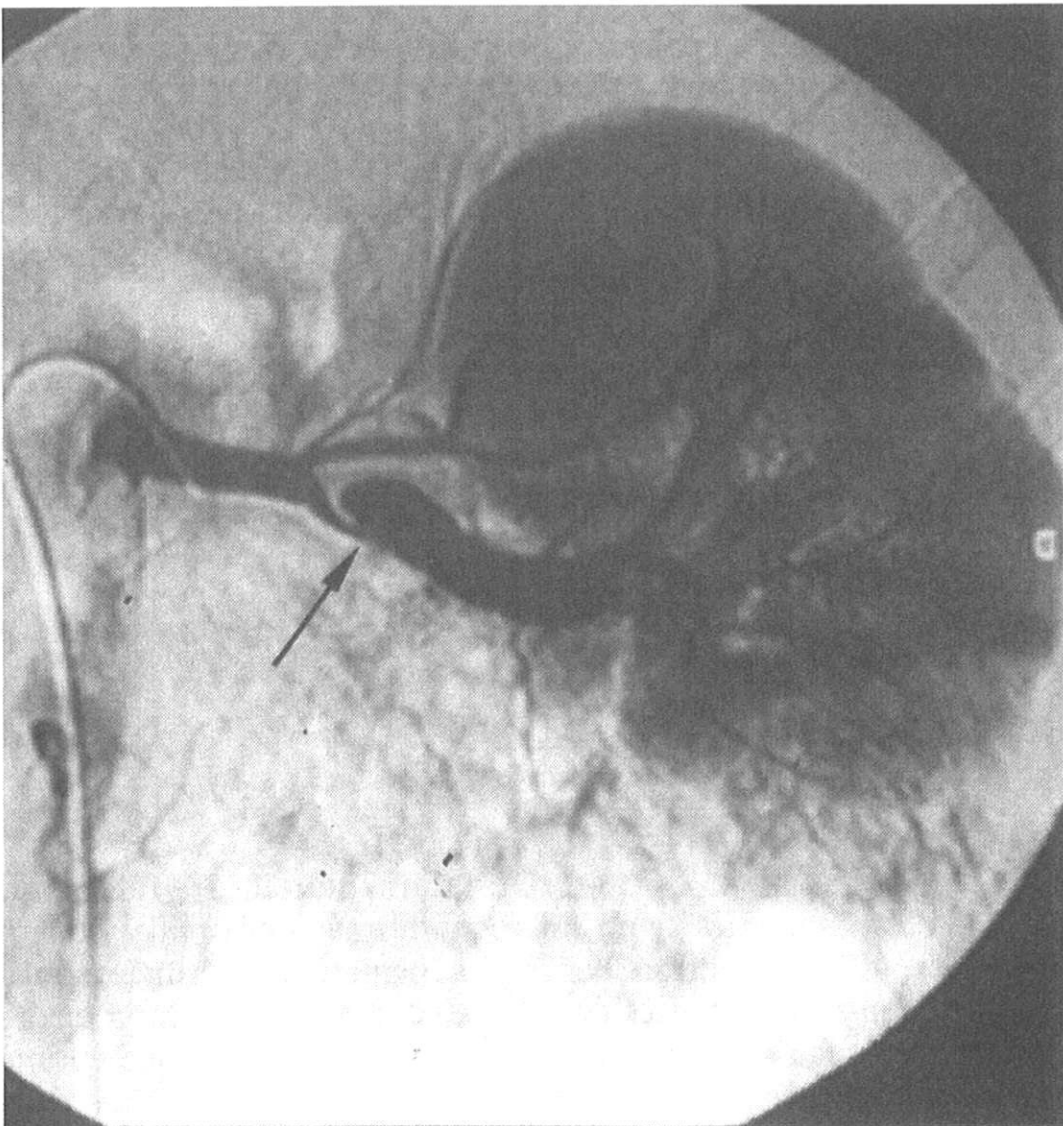


FIG. 2. — Dissection de l'artère rénale hilare droite.
Dissection of the right hilar renal artery.



FIG. 3. — Étude cutanée en microscopie électronique : irrégularités des fibres de collagène.
Electron microscopy of the skin : irregularity of collagen fibres.

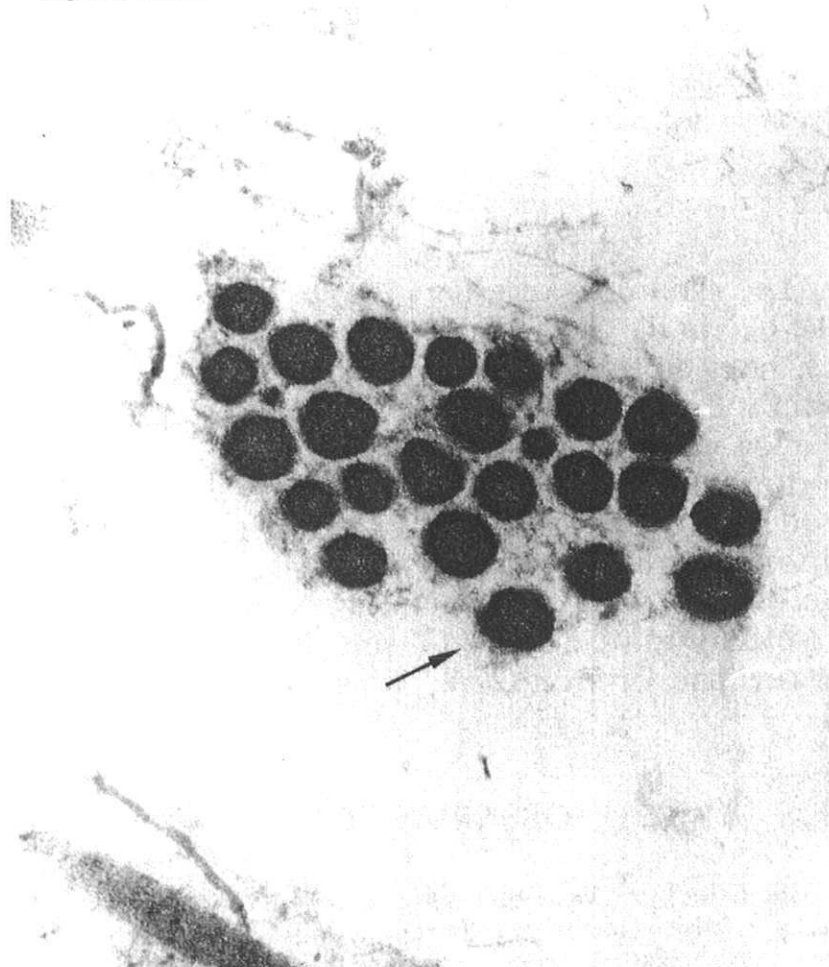


FIG. 4. — Étude cutanée en microscopie électronique : fibres élastiques épaissies.
Electron microscopy of the skin : thick elastic fibres.

2. CAS CLINIQUE N°2

Madame V. Marie-claude, 37 ans, est hospitalisée en Néphrologie du 23 décembre 1995 au 13 janvier 1996 afin d'explorer un Angor d'origine digestive.

2.1. Antécédents

- Familiaux : père diabétique décédé d'une embolie pulmonaire, mère diabétique décédée d'une nécrose myocardique.

- Facteurs de risque : hypertension artérielle connue depuis l'âge de 20 ans, découverte au cours d'un examen systématique. Pression artérielle systolique maximale aux alentours de 190 mmHg, traitée initialement par ISOSORBIDE MONONITRATE (Monicor), arrêté en août 1995 et remplacé par AMLODIPINE (Amlor) et CELIPROLOL (Celectol). Pas de diabète, de tabagisme, de dyslipidémie ou de crise de goutte.

- Souffle cardiaque connu depuis l'enfance. Echographie cardiaque normale. Absence d'étiologie nette.

- Malformation congénitale de la charnière lombo-sacrée avec sacralisation complète de L5.

- Episode de sciatique en juin 1995 traité par anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Traitement d'entrée :

- **AMLODIPINE (Amlor 5) ,1 comprimé le matin ;**
- **CELIPROLOL (Celectol), 1 comprimé le matin ;**
- **OMEPRAZOLE (Mopral), 1 comprimé le soir.**

2.2. Histoire de la maladie

A partir de juin 1995, Mme V. 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 torsion évoluant par paroxysme et de durée variable. Ces symptômes s'accompagnent de vomissements avec apparition rapide d'une altération de l'état général (anorexie, amaigrissement de 18 kg entre juin et novembre 1995 et asthénie). La patiente n'est pas calmée par la prise de FLOROGLUCINOL (Spasfon) ou de TIEMONIUM (Visceralgine).

Du 9 au 24 août 1995, elle est hospitalisée à CHATEAURoux. La fibroscopie gastrique retrouve un ulcère du bulbe duodénal. La coloscopie est normale. Une artériographie est alors pratiquée et retrouve une sténose serrée de l'artère mésentérique supérieure et du tronc coeliaque. Le scanner abdominal ne mettra pas en évidence de pince mésentérique, ni d'anomalie pouvant réaliser une compression externe des vaisseaux. Au cours de cette hospitalisation, on découvre une insuffisance rénale avec une créatininémie aux alentours de 160 $\mu\text{mol/l}$, les reins sont de petite taille à l'échographie à droite comme à gauche, témoignant d'une insuffisance rénale chronique. Il existe par ailleurs une protéinurie. Cette patiente n'a pas eu de bilan sanguin auparavant et il semble que, lors des visites scolaires, on ne lui ai pas parlé d'albuminurie. Elle n'a pas d'antécédent de colique néphrétique et a fait un épisode d'infection urinaire en août 1995. Elle ne signale pas d'oedème des membres inférieurs ou d'hématurie macroscopique.

En octobre 1995, la patiente est à nouveau hospitalisée devant la persistance de la symptomatologie et de l'altération de l'état général. Une appendicectomie sera pratiquée le 30 octobre au décours d'un syndrome fébrile associé à des douleurs de la fosse iliaque droite et à des vomissements. Devant la persistance des symptômes, la patiente est adressée fin novembre dans le Service de Cardiologie puis dans le Service de Néphrologie.

2.3. Examen clinique

Poids 45 kg, patiente apyrétique.

Pression artérielle : 180-70 mmHg.

L'examen cardiologique ne retrouve pas à l'interrogatoire de symptôme évocateur d'Angor spontané ou d'effort. Il existe une dyspnée d'effort. Les pouls périphériques sont perçus. Il n'est pas constaté de signe de phlébite. Les bruits du coeur sont réguliers avec un souffle systolique irradiant le long du bord gauche du sternum au foyer pulmonaire et dans le dos (l'artériographie réalisée à CHATEAUROUX élimine une coartation de l'aorte). Il n'est pas constaté de signe d'insuffisance cardiaque droite ou gauche. Il n'est pas entendu de souffle sur les trajets vasculaires, fémoraux, rénaux ou carotidiens.

L'auscultation pulmonaire est sans particularité.

L'examen digestif retrouve un abdomen souple et dépressible avec une dysesthésie de la fosse iliaque droite. Il n'est pas signalé de trouble du transit ou de saignement.

L'examen uro-néphrologique ne retrouve pas de dysurie, de brûlure mictionnelle ou de pollakiurie. Il n'est pas noté de contact lombaire.

L'examen neurologique est sans particularité.

Il n'est pas retrouvé d'adénopathie cervicale axillaire ou inguinale.

L'examen dermatologique retrouve des lésions papuleuses pseudo-acnéiformes sur les faces latérales du cou.

2.4. Examens biologiques

- Numération formule sanguine : hémoglobine normale à 11,8 g/dl, 6 900 globules blancs dont 50 % de polynucléaires neutrophiles, plaquettes normales 240 000. VS 26 à la première heure.

- Insuffisance rénale : créatininémie variant entre 58 $\mu\text{mol/l}$ et 165 $\mu\text{mol/l}$, urée entre 6,47 et 18,5 mmol/l.

- Ionogramme normal.

- Bilan phosphocalcique normal.

- Glycémie normale.

- Uricémie élevée à 476 $\mu\text{mol/l}$ (normale < 360 $\mu\text{mol/l}$).

- Bilan lipidique normal avec 1,14 g/l pour les triglycérides et 2,55 g/l pour le cholestérol total.

- Electrophorèse des protides sans particularité.

- Bilan hépatique normal. A noter sur d'anciens résultats, une petite cytolysse qui ne sera pas retrouvée par la suite.

- Bilan de coagulation normal.

- Recherche d'anticorps anti-phospholipides et d'anti-coagulant circulant négative. Recherche d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles négative. Recherche d'anti DNA natifs en IgG aux alentours de 29 u (seuil de positivité à 30), anticorps anti DNA de type IgM élevés (supérieur à 120). Recherche d'anticorps anti Ssa et anti Ssb négative. La recherche d'anticorps anti-noyaux est positive avec un taux inférieur à 500 et d'aspect moucheté.

- Le complément hémolytique total est élevé à 750 u (normale inférieure à 520). Fractions C3 et C4 normales.

- Sérologie des hépatites A et B négative.

- Sérologie VIH négative.

- Protéinurie variant entre 1,15 et 2 g par 24 heures correspondant à une protéinurie glomérulaire sélective. Pas d'hématurie microscopique associée.

2.5. Examens complémentaires

- ECG : rythme sinusal à 60/mn, axe normal, aspect de bloc de branche droit, petite onde U sans autre trouble de la repolarisation.

- Cliché pulmonaire : pas de lésion pleuro-parenchymateuse d'allure évolutive.

- Echo-doppler : artères fémorales communes poplitées et sous-clavières normales. Les axes iliaques ne présentent pas de lésion. L'aorte ascendante est normale avec une crosse bien dégagée ; elle mesure 1,9 cm. L'aorte thoracique descendante mesure 15 mm de diamètre et l'aorte abdominale 12 mm en sous-rénal. Il n'est pas visualisé de lésion athéromateuse ou anévrysmale au niveau de ces diverses localisations. Les artères rénales ostiales semblent correctes. Les flux au

niveau des hiles comportent un temps de montée systolique bref mais les index de résistance sont élevés à droite. Les reins sont de petit volume avec des corticales réduites. On note une très nette accélération des flux tant à l'origine du tronc coeliaque, qu'à l'origine de l'artère mésentérique supérieure. Au delà, les vaisseaux paraissent normaux. La sténose sur la mésentérique semble allongée. Ces lésions n'apparaissent pas de nature athéromateuse. Les flux sont normaux au niveau de l'artère hépatique et de l'artère splénique. Les cavités cardiaques droites ne sont pas dilatées ; il existe une petite insuffisance tricuspidiennne qui permet d'estimer la pression artérielle pulmonaire systolique à 47 mmHg (HTAP de stade I).

- Echo-doppler des vaisseaux du cou : il est normal à l'exception d'une inversion du flux ophtalmique à gauche.

- Artériographie abdominale : pas d'anomalie aortique significative. Les reins sont vascularisés de chaque côté par une artère unique ne présentant pas d'anomalie de calibre manifeste. L'incidence de profil confirme une sténose très serrée du tronc coeliaque et de l'artère mésentérique supérieure avec une reprise en charge de l'arcade de Riolan par une volumineuse artère mésentérique inférieure très hypertrophique. Lors de l'injection sur la crosse aortique, on met en évidence une discrète sténose à l'origine de la sous-clavière gauche. Il n'est pas retrouvé d'anomalie évidente sur les axes vertébraux. Au niveau carotidien, les

bifurcations sont assez fermées et difficiles à dégager ; toutefois, il n'est pas mis en évidence de sténose significative, ni d'anomalie évidente lors des trajets intra-crâniens.

- Echographie rénale : à droite, petit rein de 83 mm de hauteur, 31 mm de largeur avec une cortico-médullaire amincie entre 11 et 12 mm. Il existe, au niveau du pôle supérieur, un kyste de 13 mm de diamètre. A gauche, le rein est de 95 mm de hauteur, 34 mm de largeur et la cortico-médullaire est également amincie à 12 mm d'épaisseur. A droite comme à gauche, il n'y a pas de dilatation pyélo-calicielle. On note à gauche, au niveau de la partie moyenne antérieure du rein, une image en faveur d'une probable hypertrophie d'une colonne de BERTIN.

- Examen ophtalmologique : acuité visuelle à 2,5/10ème pour l'oeil droit et 2/10ème pour l'oeil gauche dans la vision de loin. La vision est de 10/10ème sans correction de près. Cet examen sera éventuellement à refaire car la patiente était dilatée par MYDRIATICUM. Le tonus oculaire est normal. L'examen à la lampe à fente ne retrouve rien de particulier. Il n'est pas retrouvé d'anomalie de la mobilité oculaire. L'examen à l'ophtalmomètre est normal. Au fond d'oeil, on ne retrouve pas de signe en faveur de strie angioïde.

- Angiographie rétinienne : normale.

- EFR (bilan pré-opératoire) : absence de restriction avec capacité vitale à 2,74 l soit 92 %, absence d'obstruction avec VEMS à 2,41 l/s soit 94 % ; les résistances aériennes sont normales. Il existe une petite élévation du volume résiduel à plus de 35 % (mais peut-être en raison d'une réalisation imparfaite). Très discrète hypoxémie de repos (85,6 mmHg contre 88 mmHg) avec équilibre acido-basique normal.

2.6. Evolution

Madame V. est transférée dans le Service de Chirurgie Thoracovasculaire afin de subir un pontage mésentérico-aortique. Une prothèse de gortex associée à un patch d'élargissement sur le tronc coeliaque est mise en place le 24 janvier 1996.

Les suites opératoires ont été compliquées par un épanchement pleural bilatéral et péricardique fébrile, nécessitant une antibiothérapie instituée dans le Service de Chirurgie Thoracovasculaire. Un fait particulier apparaîtra lors de la ponction de l'épanchement pleural : on verra une diminution de l'épanchement péricardique laissant suspecter une communication entre les deux épanchements.

L'échographie trans-oesophagienne ne retrouve pas de signe d'endocardite ; il existe une minime insuffisance aortique, un septum

interauriculaire d'aspect anévrismal, un épanchement gauche fibrino-hématique autour de la paroi latérale du ventricule gauche et de la pointe de la base du ventricule droit.

Une exploration complémentaire par IRM est réalisée. Celle-ci est en faveur d'une agénésie du péricarde partiel à gauche ; cette particularité n'est pas décrite dans les pseudoxanthomes élastiques et l'association pourrait être fortuite. L'antibiothérapie sera compliquée d'une colite pseudo-membraneuse nécessitant la mise en place pendant une dizaine de jours d'une alimentation parentérale et d'un traitement per os par VANCOMYCINE (Vancocin). L'évolution sera favorable.

Actuellement, la patiente est apyrétique ; la cicatrice opératoire est correcte, les douleurs abdominales ont disparu. Son poids est de 42,800 kg.

Son dernier bilan biologique, du 19 février 1996, retrouve une anémie à 9,1 g/dl microcytaire (VGM = 81), 7 500 globules blancs dont 76 % de polynucléaires neutrophiles, les plaquettes sont à 444 000, la CRP est supérieure à 5,4. Il existe des perturbations du bilan hépatique avec une cholestase biologique, une phosphatase alcaline élevée à trois fois la normale, des gamma GT élevées à huit fois la normale, associées à une élévation des 5'nucléotidases. Ces anomalies ont été rattachées à une

probable stéatose liée à l'alimentation parentérale. Une échographie hépatique a été demandée.

Le dernier contrôle de la fonction rénale retrouve une créatininémie satisfaisante à 129 $\mu\text{mol/l}$ avec une urée à 14,9 mmol/l , le potassium est à la limite supérieure de la normale. Il persiste une discrète protéinurie à 0,209 g par 24 heures. Sur le plan lipidique, on note une élévation des triglycérides à 2,10 g/l et du cholestérol à 3 g/l, les protéides sont normales à 79 g/l avec 41 g d'albumine. Il existe une hyperalpha 2 discrète et une élévation des gamma-globulines à reconstrôler dans quelques temps.

Enfin, le 22 février, le dernier contrôle de sa coagulation retrouve un INR à 2,01 (INR souhaité aux alentours de 2).

La patiente a été placée sous inhibiteur de l'enzyme de conversion à petite dose, afin de préserver sa fonction rénale et sous traitement anti-coagulant.

Cette patiente a présenté des ulcères duodénaux en 1996 et le traitement par OMEPRAZOL (Mopral) a été poursuivi. Le pseudoxanthome peut s'accompagner de saignement digestif, on pourra éventuellement remplacer le MOPRAL par des anti H2 à demi-dose.

Traitement de sortie :

**- FLUINDIONE (Previscan), 1 comprimé les jours impairs,
¾ de comprimé les jours pairs,**

- OMEPRAZOL (Mopral), 1 comprimé par jour,

- BENAZEPRIL (Cibacene 5) : ½ comprimé par jour,

**- Un régime hypolipémiant a été rajouté, la patiente peut
manger normo-salé.**

Elle ne fume pas. Il faut lui conseiller la marche afin de prévenir l'apparition de lésions d'artérites des membres inférieurs. Une grossesse n'étant pas sans risque chez elle, une contraception doit être proposée.

Madame V. quitte le Service de Néphrologie le 23 février 1996.

2.7. Résultats des examens anatomopathologiques

Les résultats des différents examens anatomopathologiques, recensés dans le cadre de notre travail sont les suivants :

2.7.1 Prélèvement effectué le 24 janvier 1996

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES :

Possible pseudoxanthome élastique.

NATURE DU PRELEVEMENT :

Biopsie cutanée de la face latérale du cou.

Il s'agit d'un fragment cutané mesurant 0,4 cm de diamètre sur 0,3 cm de profondeur.

Examen microscopique :

La coloration à l'orcéine met en évidence, au sein du derme réticulaire dans sa partie superficielle et moyenne, des fibres élastiques altérées, basophiles, de petites tailles, fragmentées et dispersées. Ces

fibres élastiques sont plus minces que celles observées dans le derme profond. Elles ont un aspect grêle, court et ont tendance à s'enrouler. Par ailleurs, on observe des petits fragments de fibres élastiques sous la membrane basale.

L'épiderme et le derme sont de structure sensiblement normale.

CONCLUSION

Aspect histopathologique compatible avec un pseudoxanthome élastique.

2.7.2. Prélèvement effectué le 26 février 1996

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES :

Angor d'origine digestive.

Pseudoxanthome élastique.

Insuffisance rénale.

NATURE DU PRELEVEMENT :

Artère mésentérique :

Le laboratoire a reçu un prélèvement mesurant 0,3 cm de long sur 0,4 cm de diamètre.

Examen microscopique :

On observe une artère présentant par places un discret épaissement fibreux de l'intima. La limitante élastique interne est épaissie. Les fibres élastiques y prennent souvent un aspect racourci ou tirbouchonné. Il en est de même au niveau de la média, en particulier dans sa portion externe où les fibres élastiques sont fragmentées et épaissies. L'adventice a une structure conservée.

Conclusion :

Epaississement fibreux intimal avec un aspect d'élastorrhéxie. Un tel aspect histopathologique est compatible avec une pseudo-xanthomatose élastique.

Biopsie rénale :

La ponction biopsie rénale montre d'importantes lésions ischémiques diffuses du parenchyme rénal cortical, avec des lésions de scléro-hyalinose segmentaire secondaire du flocculus intéressant un glomérule sur quatre avec synéchie floculo-capsulaire partielle, collapsus des anses capillaires glomérulaires et bavure membranoïde mésangiale avec des images en double contour sur la réticuline. Les remaniements tubulo-interstitiels associés apparaissent modérés. Les vaisseaux sont le siège d'une importante prolifération fibro-élastosique dégénérative sous-intimale. Il existe au niveau de plusieurs artérioles interlobulaires distales des embolies de cristaux de cholestérol.

L'immunofluorescence directe (IFD) sur ces glomérules ischémiques avec la fixation prédominante d'anti-IgM paraît peu spécifique. A noter une hétérotopie de la corticale profonde du tissu graisseux ainsi que des remaniements nécrotiques des tubes contournés proximaux possiblement artéfactuels.

CHAPITRE II

LES MALADIES HEREDITAIRES DU COLLAGENE ET DU TISSU ELASTIQUE

1. LES MALADIES HEREDITAIRES DU COLLAGENE ET DU TISSU ELASTIQUE.

1.1. Introduction

Si la maladie d'Ehlers-Danlos constitue l'une des entités cliniques les plus anciennes décrites, c'est seulement en 1955 qu'une anomalie du collagène est évoquée (travaux de JANSEN). L'hétérogénéité de l'affection permet de distinguer onze formes différentes du syndrome d'Ehlers-Danlos. Les fibres du collagène et du tissu élastique forment la charpente fibrillaire de tout tissu conjonctif. Elles sont intimement liées aux deux autres familles de macromolécules avec lesquelles elles forment la matrice intercellulaire des organismes pluricellulaires (7,56) :

- Les protéoglycanes,

- les glycoprotéines de structures.

Il est rare qu'une maladie ne touche qu'un des quatre constituants de la matrice. Habituellement, le lien entre ces familles de macromolécules est tel que plusieurs constituants sont altérés dans chaque maladie. Seules sont étudiées dans cette deuxième partie, les maladies où l'altération majeure porte sur le collagène et/ ou le tissu élastique. La liste

de ces maladies continue de s'accroître régulièrement du fait de descriptions de nouvelles entités sur la base de constatations cliniques, morphologiques ou biochimiques. La connaissance de la physiopathologie du collagène et du tissu élastique permet de mieux comprendre ces pathologies. Cependant, le lien entre les manifestations cliniques d'une maladie et les anomalies biochimiques observées est souvent difficile à établir, la même anomalie étant parfois constatée dans plusieurs maladies d'expressions cliniques différentes (exemple : déficit en lysyl oxydase dans la maladie d'Elhers-Danlos de type V, une forme de Cutis Laxa, la maladie de Menkes) (67,68).

Les maladies héréditaires du tissu conjonctif sont parmi les plus fréquentes des maladies génétiques. Les maladies dont les manifestations sont les plus générales sont le syndrome d'Elhers-Danlos, le syndrome de Marfan, le pseudoxanthome élastique, le Cutis Laxa et l'ostéogénèse imparfaite.

**MALADIES HEREDITAIRES DU TISSU CONJONCTIF ET LEURS
PRINCIPALES MANIFESTATIONS**

Maladies du tissu conjonctif	Manifestations cardiovasculaires majeures	Anomalies extracardiaques majeures
Cutis Laxa	Sténose pulmonaire distale	Désorganisation des fibres élastiques, diminution de l'élasticité de la peau, hernies
Elhers-Danlos	Dilatation artérielle, rupture, insuffisance mitrale	Hyperextensibilité des articulations, hyperélasticité et fragilité de la peau
Marfan	Dilatation de l'aorte, insuffisance aortique et mitrale	Morphotype gracile, arachnodactylie avec hyperextensibilité, subluxation du cristallin
Ostéogénèse imparfaite	Insuffisance aortique	Fragilité des os, sclérotique bleue
Pseudoxanthome élastique	Maladie artérielle périphérique et coronaire	Dégénérescence des fibres élastiques de la peau, stries angioïdes de la rétine

2. STRUCTURE ET METABOLISME DU COLLAGENE ET DU TISSU ELASTIQUE

2.1. Les collagènes

Les collagènes sont des protéines fibreuses représentant environ 30 % des protéines du corps humain. Les collagènes forment les composants les plus importants du tissu conjonctif, dont ils assurent les fonctions de soutien et les propriétés de filtration intertissulaire. Ils agissent également durant les processus de différenciation embryonnaire, de cicatrisation et de coagulation sanguine. Les collagènes se répartissent en au moins dix types distincts, regroupés en quatre classes et qui sont la traduction d'au moins seize gènes différents. La molécule de collagène est formée de trois chaînes polypeptidiques appelées le plus souvent « alpha » chaînes, et enroulées en hélice les unes autour des autres. Elles peuvent être différentes ou non, riches en 4 hydroxyproline, proline et glycine, et elles ont subi une maturation post-traductionnelle intra et extra-cellulaire. Les différents types de collagène peuvent être classés suivant la taille des chaînes alpha (poids moléculaires supérieurs, égaux ou inférieurs à 95 000), ou leurs fonctions (collagène de membranes basales ou non), ou leur mode d'association (en fibres, en agrégats ou en réseaux), ou enfin par la présence ou non de différents domaines globulaires non hélicoïdaux à l'intérieur des chaînes (31).

2.2. Les types de collagène

- Les collagènes de type I, II et III ou collagènes interstitiels, sont les plus abondants et les plus anciennement décrits. Le collagène de type II est le constituant essentiel du cartilage et du corps vitré. Les molécules de ces collagènes, produits par les fibroblastes, s'associent en fibrilles par liaisons latérales ordonnées en interchaînes. Les collagènes de type V sont de tailles et de distribution tissulaire semblables à celles des collagènes interstitiels : ils forment cependant des agrégats de structure encore mal connue à l'intérieur des fibres péricellulaires.

- Les longues molécules de collagène de type IV constituent un réseau en filet distinct des fibres interstitielles, et confèrent aux membranes basales qu'elles caractérisent leurs propriétés de filtration sélective.

- Les molécules de collagène de type VI, VII et VIII sont présentes dans de nombreux tissus. Les collagènes de type VII constitueraient les fibres d'ancrage associées aux membranes basales.

- Les collagènes de type IX et X sont surtout synthétisés par les chondrocytes, ils sont les seuls à être plus courts que les collagènes interstitiels.

Probablement incomplète, cette liste pourrait comporter également des collagènes qualifiés de « mineurs » dont les propriétés,

partiellement connues, les distingueraient de collagènes déjà décrits (31,67,68).

Le tableau suivant résume la distribution tissulaire des principaux types de collagène :

TYPE DE COLLAGENE	DISTRIBUTION TISSULAIRE
I	Nombreux tissus dont le derme, les tendons, l'os, ...
II	Cartilage, vitré, ...
III	Derme, vaisseaux, tube
IV	Membrane basale
V	Péricellulaire
VI	Vaisseaux
VII	Fibre d'ancrage dermo-épidermique
VIII	Vaisseaux
IX	Cartilage
X	Cartilage

2.3. Les principales étapes de la synthèse et de la maturation du collagène

La conformation des gènes de collagène fait l'objet de nombreuses recherches, leur structure serait particulièrement vulnérable à des modifications de duplication ou de délétion. Les différentes étapes de la synthèse du collagène sont importantes à connaître pour comprendre les différents mécanismes physiopathologiques (31,67,68).

- Les étapes intracellulaires :

◆ Transcription des polypeptides de collagène sous forme de trois chaînes pro alpha contenant des peptides d'extension liés aux acides aminés N terminal et C terminal de la future chaîne de collagène.

◆ Hydroxylation de certains résidus proline en hydroxyproline catalysée par la prolyl-hydroxylase nécessitant oxygène, fer et alpha-cétoglutarate.

◆ Hydroxylation de certains résidus lysine en hydroxylysine catalysée par la lysyl-hydroxylase nécessitant également oxygène, fer et alpha-cétoglutarate.

- Attachement des sucres sur les résidus hydroxylysine catalysé par une galactosyl-transférase, puis par une glycosyl-transférase formant des radicaux glucidiques galactosyl et glycosyl-galactosyl.

◆ Formation de la triple hélice après attachement des chaînes par des ponts disulfures. Ensuite le collagène est sécrété dans le milieu extracellulaire.

- Les étapes extracellulaires :

◆ Transformation du procollagène en collagène par élimination des peptides terminaux catalysés par des amino et carboxyl-endopeptidases (le collagène de type IV en garde une partie).

◆ Alignement des fibres de collagène avec un décalage d'un quart de leur longueur.

◆ Stabilisation de cette conformation par l'établissement de liaisons intercaténares dont la première étape est l'oxydation de résidus lysine par la lysyl-oxydase nécessitant du cuivre.

◆ Formation de fibres ayant une striation périodique de 640 Angström visible en ultrastructure.

◆ L'association de molécules de collagène matures entre elles, avec des molécules d'autres sortes (telles des glycosaminoglycanes, des glycoprotéines de structures) caractérisera alors la phase finale de la fibrillogénèse.

Il est à remarquer que l'activité de toutes les enzymes de maturation est conditionnée par la présence en concentration suffisante de cofacteurs : alpha cétooglutarate, fer et ascorbate pour les trois hydroxylases, magnésium pour les deux hydroxylysyl glycosyl transférases, cuivre pour la lysyl oxydase. Toute anomalie dans la concentration optimale de ces cofacteurs retentira sur l'activité de ces réactions enzymatiques (67,73).

- La dégradation du collagène fait appel à des collagénases d'origines variées. Les polypeptides libérés sont dégradés secondairement par des endopeptidases moins spécifiques. La sensibilité de la molécule de collagène, à l'action des collagénases, décroît avec la stabilisation des liaisons intercaténares (73).

2.4. Le tissu élastique

Le tissu élastique est formé d'élastine et de glycoprotéines de structures. L'élastine, beaucoup moins répandue que le collagène,

prédomine dans certains organes où elle joue le rôle d'une protéine fibreuse élastique d'importance vitale. Il en est ainsi des vaisseaux de gros et moyens calibres, du cartilage dit élastique, d'autres types de tissus conjonctifs différenciés tels que la peau, le poumon, la sclère...

L'élastine est caractérisée par la présence d'environ 80 % d'acides aminés non polaires hydrophobes, et 20 % d'acides aminés à chaînes latérales chargées positivement ou négativement. Comme dans le collagène, il existe environ un tiers de résidus glycines et prolines, et une faible teneur en cystine et histidine. L'élastine diffère cependant du collagène par une faible teneur en hydroxyproline, l'absence d'hydroxylysine et surtout par la présence de desmosine et d'isodesmosine (37).

La biosynthèse de l'élastine est assurée par les cellules mésenchymateuses des tissus conjonctifs. Elle est intracellulaire, semblable à celle de toutes les autres protéines avec les étapes suivantes : Transcription, translation, déversement dans les citernes du réticulum endoplasmique puis excrétion hors de la cellule faisant intervenir les microtubules (73).

Du fait de sa très grande résistance physique et chimique, l'élastine a souvent été considérée comme une protéine métaboliquement

inactive. En fait, chez l'animal adulte, elle semble subir un catabolisme physiologique permanent faisant intervenir divers élastases (15,37,56).

2.5. Protéoglycanes et glycoprotéines de structures

Les protéoglycanes et les glycoprotéines de structures sont associées entre elles, aux collagènes, ou à l'élastine.

2.6. Qu'elle est la place du syndrome d'Ehlers-Danlos dans une classification biochimique des maladies génétiques du collagène ?

Les maladies génétiques du collagène peuvent être réparties en trois classes qui actuellement ne dépendent que des seuls collagènes de type I et III.

- Affections liées à un raccourcissement des chaînes de pro-collagène :

Une délétion ou une substitution d'une partie du collagène codant pour les chaînes de type I est responsable d'une ostéogénèse imparfaite. Le raccourcissement des chaînes de procollagène se manifeste soit par une délétion intracellulaire considérablement accrue, soit par une altération grave de la fibrinogénèse (31).

- *Affections liées à un trouble de la maturation des précurseurs collagéniques*, soit par altération de l'enzyme concernée, soit par mutation ayant provoqué un allongement du précurseur collagénique. Cette pathologie est représentée par le syndrome d'Ehlers-Danlos, l'épidermolyse bulleuse simplex dominante (déficit en glucosyl transférase), certains syndromes de Marfan (déficience en lysyl oxydase).

- *Affections liées à l'altération de l'activité collagénasique:*

Les épidermolyses bulleuses récessives dystrophiques correspondent à une augmentation de la production de collagénases présentant des différences de structures minimales avec la collagénase normale (31,56).

3. LE SYNDROME D'EHLERS-DANLOS (E. D. S.)

Il regroupe des maladies génétiques ayant théoriquement en commun une hyperlaxité articulaire, une hyperélasticité cutanée associée à des altérations du collagène, des perturbations des propriétés rhéologiques des divers tissus de soutien. Actuellement, on individualise onze types différents en fonction des éléments cliniques les plus caractéristiques. Ce syndrome est en fait connu cliniquement depuis longtemps : La première description due à Job Van Meeckeren date de 1682 (7,37).

Ces manifestations cliniques peuvent être très riches et variées, de diagnostic facile. A l'inverse, il existe de nombreuses formes cliniques discrètes, parfois difficiles à rattacher à ce syndrome, en l'absence d'anomalies biochimiques décelables (2,14).

Une subdivision en trois groupes nous permet de distinguer :

- Les formes d'E. D. S. cutané-articulaires « purs » (I, II, V),
- Les formes d'E. D. S. cutané-articulaires « compliqués » (IV, VI, VIII, IX, X),
- Les formes d'E. D. S. articulaires (III, VII, XI).

Cette subdivision n'est que clinique, les expressions biochimiques et les modes de transmission génétique pouvant être très variables dans un même groupe.

3.1. Les formes d'E. D. S. cutané-articulaires « purs »

3.1.1. Le type I (E. D. S. Gravis)

C'est la forme la plus classique de l'affection dominée par :

- *Les signes cutanés* : La peau est souple, veloutée aussi bien au niveau des extrémités que sur le tronc ; surtout, elle est caractérisée par son hyperextensibilité et son élasticité. Cette hyperextensibilité est toujours accompagnée d'une élasticité normale qui fait qu'après extension la peau revient immédiatement à son point d'origine, contrairement à ce qui se retrouve dans le *Cutis Laxa* où la déformation n'est pas suivie d'une reprise de la forme initiale. L'hyperextensibilité est recherchée au niveau de la face postérieure des bras et au niveau des articulations. Elle permet souvent au patient, dans les formes les plus marquées, de réaliser des grimaces exceptionnelles telles que la couverture des yeux par les sourcils, la couverture de la bouche par la peau du menton et la formation de plis extraordinaires au niveau du thorax (10,27).

Le revêtement cutané est d'une extrême fragilité. Ce caractère se manifeste par l'existence de plaies souvent importantes pour des traumatismes minimes. Les plaies sont la plupart du temps béantes en raison de l'extensibilité importante du tégument. La cicatrisation en est toujours lente avec constitution en particulier au niveau des genoux et des coudes de cicatrices disgracieuses : pigmentées, papyracées, molluscoïdes.

Le troisième signe cutané plus fréquemment rencontré dans ce type est secondaire à des traumatismes même les plus minimes. Ceux-ci entraînent la constitution d'ecchymoses importantes. Elles sont liées à la fragilité cutanée et au manque de résistance des structures de support du réseau vasculaire. Dans les zones où les traumatismes sont fréquents, cette tendance aux ecchymoses peut se marquer par des dépôts d'hémosidérines en plus des cicatrices (10,27).

- *L'hyperlaxité articulaire* : toutes les articulations peuvent être atteintes.

Au niveau des doigts, elles se recherchent par l'existence d'une dorsiflexion anormale et la possibilité de faire largement sortir l'extrémité du pouce du côté de l'éminence hypothénar, tous les doigts étant fléchis. Cette hypermobilité des petites articulations donne d'ailleurs

l'impression toute particulière de la main en caoutchouc, lorsque l'on serre la main d'un de ces patients. L'hypermobilité existe au niveau des orteils mais est moins flagrante. Les grosses articulations présentent également une augmentation des possibilités de déplacement, permettant notamment la réalisation de contorsions qui seraient inhabituelles chez des sujets normaux. Les modifications s'apprécient facilement au niveau des coudes et des genoux par une hyperextensibilité nettement anormale et l'existence du *genu recurvatum*. Cette hyperlaxité articulaire est aussi la cause de complications telles que les scolioses qui peuvent être très importantes et les luxations sans déchirure ligamentaire ni capsulaire au niveau des hanches et des épaules. L'évolution vers l'arthrose précoce est possible (54).

- *D'autres manifestations* peuvent être notées et en particulier, la constitution de hernies (ombilicales, inguinales), des complications cardiaques (prolapsus mitral en particulier). On a également observé des diverticules de certains organes creux (estomac, côlon, vessie) (10,27,31).

Enfin, on a signalé la naissance prématurée d'enfants porteurs d'E. D. S. type I par rupture des membranes trop fragiles.

3.1.2. Le type II (E. D. S. type Mitis)

Les manifestations cliniques sont atténuées et en particulier l'hyperextensibilité et la fragilité cutanée sont moindres, mais la cicatrisation offre les mêmes caractéristiques que dans le type I. Ce sont surtout les petites articulations qui sont atteintes et l'on n'observe pas de luxation (56).

Les complications viscérales rapportées dans le type I sont ici exceptionnelles.

3.1.3. Le type V

Les manifestations cutanées sont très proches de celles observées dans le type II ; par contre, l'hyperlaxité articulaire est ici beaucoup plus modérée (29).

3.2. Les E. D. S. cutané-articulaires « compliqués »

Dans ce groupe, les signes cutanés et articulaires existent, mais ils sont actuellement d'intensité modérée, exception faite du type VI. Ces formes d'E. D. S. sont aggravées par d'autres manifestations, le plus souvent viscérales, qui dominent la symptomatologie et/ ou l'évolution (67).

3.2.1. Le type IV vasculaire ou ecchymotique

La peau est peu ou pas hyperextensible, mais elle est pâle, mince, transparente, permettant la visualisation facile du réseau veineux sous-dermique, principalement au niveau de la face antérieure du thorax. On observe de nombreuses ecchymoses diffuses, apparues spontanément ou après des traumatismes minimes (7).

La gravité majeure de cette forme est due aux complications viscérales très fréquemment observées : anévrismes disséquant et rupture artérielle chez les sujets jeunes, dès l'âge de 20 ans, ruptures intestinales, pneumothorax. Ces complications sont responsables d'une lourde mortalité. Les atteintes artérielles périphériques sont également fréquentes dans cette forme de l'affection et responsables d'hémorragies et de fistules artério-veineuses. La fragilité extrême des vaisseaux rend difficile la chirurgie vasculaire chez ces patients. Il faut en particulier insister sur l'importance de la mortalité liée à la grossesse : ruptures utérines en cours de travail, ruptures vasculaires dans le post partum (4,6,20,24).

3.2.2. Le type VI (oculo-scoliotique)

Chez ces sujets d'aspect souvent marfenoïde, la peau est souple, très extensible avec de nombreuses cicatrices atrophiques ;

l'atteinte articulaire est importante et, comme dans le type I, des luxations peuvent être observées. Surtout, la fréquence des complications oculaires domine la scène, qu'il s'agisse de kératocône, de microcornée, mais aussi d'une grande fragilité se traduisant par des décollements rétiniens et par l'apparition de cécité après des traumatismes minimes (64,65).

On note enfin une cypho-scoliose dorso-lombaire existant parfois dès la période néonatale.

3.2.3. Le type VIII (Périodontal)

Outre des signes cutanés et articulaires d'intensité modérée, c'est l'existence d'une périodontopathie majeure, très précoce, et entraînant habituellement la perte de l'ensemble des dents avant 30 ans, qui est caractéristique (64,84).

3.2.4. Le type IX (avec cornes occipitales)

Forme exceptionnelle avec, sur le plan articulaire, des lésions fréquentes au coude : limitation de l'extension par luxation de la tête radiale, et surtout des anomalies osseuses : fusions carpiennes, clavicules courtes, pectus excavatum et les très caractéristiques cornes occipitales bien visibles sur le cliché de profil (53).

C'est dans cette forme que quelques cas de diverticules vésicaux avec uropathie obstructive ont été signalés.

3.2.5. Le type X

Si les atteintes articulaires et cutanées sont proches du type II, cette forme tire son individualité de l'existence d'un trouble de l'hémostase par défaut d'adhésivité plaquettaire avec déficit en fibronectine circulante (3).

3.3. Les formes d'E. D. S. articulaires

L'hyperlaxité articulaire de toutes les articulations est le fait dominant, alors que le revêtement cutané est souple mais sans hyperextensibilité et sans anomalie de la cicatrisation (54,55).

3.3.1. Le type III (forme hypermobile bénigne)

C'est probablement la forme où la mobilité articulaire est la plus importante (contorsionnistes des cirques). Les luxations articulaires sont exceptionnelles (56).

3.3.2. Le type VII (*arthrochhalasis mutiplex*)

Les sujets sont habituellement de petite taille. On note fréquemment la présence d'une scoliose et de luxations, y compris des grosses articulations comme la hanche. La peau est peu hyperextensible, alors que l'altération biochimique du collagène est la même que celle observée dans la dermatosparaxie des bovidés où les modifications cutanées dominant la scène clinique (90).

3.3.3. Le type XI (*instabilité articulaire familiale*)

D'identification récente, il est encore discuté. Là aussi le signe clinique le plus important est la grande fréquence des luxations atteignant : genoux, hanches, rotules (44).

3.4. La transmission génétique

Les signes cliniques présents sous des intensités et en associations assez caractéristiques doivent être mis en relation avec un caractère de transmission génétique qui est spécifique des diverses formes cliniques. Dans certains types de l'affection où plusieurs modes de transmission génétique sont possibles, il permet de suspecter des caractères de gravité différente. A noter cependant que l'enquête génétique

n'est positive que dans environ les deux tiers des cas observés, ce qui laisse supposer l'existence de mutations fréquentes (65).

Les trois formes les plus fréquentes (types I, II, et III) du syndrome d'Elhers-Danlos sont autosomales et dominantes, de même que la forme où la paraodontopathie est le caractère particulier (type VIII). Les formes IV, VI, VII et X sont transmises sous le mode autosomique le plus souvent récessif, parfois dominant surtout pour les types IV et VII (15,28,29).

Modes d'hérédité des formes d'Elhers-Danlos

MODE DE TRANSMISSION	AUTOSOMIQUE DOMINANT	AUTOSOMIQUE RECESSIF	LIE A L'X
FORMES CLINIQUES			
CUTANEO- ARTICULAIRES	I II		V
CUTANEO- ARTICULAIRES COMPLIQUEES	IV VIII	IV VI X	IX
ARTICULAIRES	III VII XI	VII	

3.5. Les causes moléculaires

Bien qu'une somme importante de données permette de caractériser la façon dont les polypeptides du collagène sont synthétisés, organisés à l'intérieur de la cellule, sécrétés et polymérisés dans le milieu extra-cellulaire, la cause biochimique des divers types du syndrome d'Elhers-Danlos n'est connue que pour les formes qui existent, souvent ou toujours, sous le mode de transmission récessive. Il s'agit des formes IV, V, VI, VII, IX et X.

3.5.1. Les types I, II, III et VIII

Dans ces types-là, mais principalement dans le type I, l'anomalie est visible au niveau d'une biopsie de peau sous la forme d'un arrangement irrégulier et d'une densité réduite des faisceaux de fibres de collagène accompagnant une densité normale du réseau des fibres élastiques. Il s'agit vraisemblablement d'un trouble de la polymérisation du collagène dont le mécanisme exact n'est pas encore déterminé. Dans ces formes, la microscopie électronique peut mettre en évidence des polymères anormaux dont la présence seule est insuffisante pour certifier le diagnostic (8,24,31,90).

3.5.2. Le type IV

Il est associé à une réduction du collagène III, la forme moléculaire présente au niveau des structures conjonctives les plus mobiles telles que le réseau artériel, la paroi du tube digestif et la peau. Dans la forme récessive, la culture des fibroblastes permet de mettre en évidence une réduction de la biosynthèse de ce collagène III tandis que dans la forme dominante, la synthèse est présente mais la sécrétion est réduite avec accumulation intracellulaire. Chez certains patients qui présentent une fragilité vasculaire sans explication et sans les autres signes du syndrome d'Elhers-Danlos de type IV, chez des patients souffrant d'anévrisme et d'hémorragie cérébrale par exemple, il a été mis en évidence des anomalies de la synthèse et de la sécrétion du collagène de type III (10,38,84,88,89).

3.5.3. Le type VI

Il résulte de l'inactivité de la lysyl hydroxylase. Au cours de la synthèse des polypeptides formant la triple hélice du collagène, l'hydroxylation de lysine par cette enzyme (nécessitant comme cofacteur et cosubstrat l'oxygène atmosphérique, l'acide ascorbique et l'ion fer trivalent), survient avant l'association des trois polypeptides. Elle est requise pour l'exécution correcte d'une fonction ultérieure de la molécule

permettant son association par des liaisons stabilisées au sein des polymères. L'anomalie biochimique peut être mise en évidence dans des cultures de fibroblastes de peau, technique difficile et peu courante, mais de façon plus aisée par l'analyse chimique du collagène extrait de la peau. L'absence d'hydroxylysine au niveau du collagène s'accompagne de modifications ultérieures de la molécule résultant de l'absence de glycosylation dont le support est l'hydroxylysine. L'anomalie biochimique ne se trouve pas de façon équivalente dans tous les tissus ni même dans tous les types de collagène (31,64).

3.5.4. Le type VII

Il est présent sous deux formes dont la transmission génétique est différente. L'une autosomale récessive et l'autre autosomale dominante. Dans les deux formes, le trouble des tissus conjonctifs est lié à une altération de l'excision des polypeptides précurseurs de collagène à l'extrémité aminoterminal. Dans la forme récessive, cette anomalie résulte d'une altération de la procollagène type I N-peptidase, une enzyme spécifique dont l'activité est absente ou réduite.

Dans la forme dominante, l'anomalie est liée à une mutation au niveau du site d'excision alors que l'activité enzymatique est présente. Les deux anomalies peuvent être mises en évidence au niveau des cultures de

fibroblastes mais, à nouveau, de façon plus aisée par l'analyse directe du collagène extrait de la peau des patients, permettant la visualisation de précurseurs en excès (2,6,31,84).

3.5.5. Le type IX

Celui-ci dépend d'une altération du métabolisme du cuivre, elle-même responsable de deux anomalies, une réduction de synthèse de la lysyl oxydase et le manque d'activité de cette enzyme par absence de son cofacteur. La lysyl oxydase est une enzyme qui intervient pour modifier certains résidus lysyl et hydroxylysyl des molécules de collagène, de façon à leur permettre, au sein des polymères, de réaliser des liaisons intermoléculaires dont la stabilisation ultérieure assurera la résistance à la traction. Le gène codant pour la lysyl oxydase et les gènes assurant la régulation du métabolisme du cuivre se trouvent sur le chromosome X. Une anomalie semblable en terme d'altération biochimique se retrouve dans le syndrome de Menkes associée à un trouble manifeste du métabolisme du cuivre, transmis également par l'X où différentes macromolécules des tissus conjonctifs, (le collagène et l'élastine) sont altérées (31,64,67).

3.5.6. Le type V

Il a initialement été attribué à un trouble semblable, décrit antérieurement, d'activité de la lysyl oxydase. Des études ultérieures n'ont pas permis de retrouver la même anomalie (2,8,31,64,90).

3.5.7. Le type X

Il n'est pas en fait une altération de la structure du collagène mais bien de la fibronectine.

Cette macromolécule présente dans le plasma s'associe au collagène et provoque l'adhésion des plaquettes. Dans le type X, elle est incapable d'assurer l'adhésion des plaquettes, anomalie corrigée par la fibronectine exogène (8,31,88,89).

3.6. Traitement

Il n'y a malheureusement pas de traitement satisfaisant de ces maladies. Il est bien certain que devant un patient qui présente des risques de plaies pour des traumatismes minimes, la première précaution est de lui imposer un mode de vie qui le mette à l'abri des problèmes qu'il pourrait rencontrer dans son environnement.

C'est ainsi que les patients qui présentent un syndrome d'Elhers-Danlos de type I seront avertis du danger de plaies béantes ; ceux qui présentent un syndrome d'Elhers-Danlos de type IV seront prévenus du risque d'hématome intramusculaire. Dans le cas du syndrome d'Elhers-Danlos de type VI, la fragilité oculaire impose également des précautions et la protection des yeux. Dans le syndrome d'Elhers-Danlos de type IV, il faudra également veiller à éviter des hausses de pression artérielle et les chocs thoraciques (4,5,7,13,92,93).

En dehors des périodes de grande fragilité cutanée, les interventions chirurgicales ont pu donner des résultats esthétiques satisfaisants. Ces interventions sont à discuter suivant chaque cas car elles ne sont pas dénuées de risques (4,33,47,78,79,80,92,93).

Les grossesses sont à déconseiller chez les femmes atteintes d'un syndrome d'Elhers-Danlos de type IV et éventuellement de type I, du fait du risque vital pour la mère (25 % de décès par rupture utérine, intestinale ou vasculaire pour le type IV) et la possibilité d'atteinte foetale secondaire (54,66,71).

Peu de médicaments sont disponibles et efficaces. Il a tout au plus été décrit que, dans certains types d'Elhers-Danlos, surtout le type VI, l'administration d'un excès de vitamine C (0,5 à 1 g/jour) pouvait améliorer

la symptomatologie clinique. Cette mesure thérapeutique, sans conséquence iatrogène manifeste, peut évidemment être appliquée à d'autres types de maladies d'Elhers-Danlos. L'administration de cuivre par voie sous-cutanée dans le type IX est peu efficace mais ne présente pas, à des doses faibles, de danger iatrogène manifeste. Elle peut être appliquée (8,28).

Devant ces problèmes de traitement, se pose la question du diagnostic anténatal. Dans certaines formes rares, pour lesquelles l'anomalie biochimique est bien connue, ou éventuellement l'altération au niveau du génome a été retrouvée et déterminée, on pourrait envisager le diagnostic anténatal. Les altérations de la structure du collagène, ou de la fonction des enzymes responsables de la traduction post-transcriptionnel, devraient, dans un avenir proche, être mis en évidence par la culture des cellules amniotiques. A noter que, pour la première fois, c'est seulement en 1984 qu'un diagnostic anténatal par analyse enzymologique de cellules amniotiques a été réalisé (8,28,31,44,90).

4. LE PSEUDOXANTHOME ELASTIQUE OU ELASTORRHÉXIE SYSTEMATISÉE

Considérée comme maladie systémique depuis 1940, il s'agit d'une dysplasie congénitale du derme généralement associée à des lésions oculaires et pouvant intéresser le système artériel. Sa prévalence serait de un cas pour cent mille individus (58).

4.1. Historique

En 1884, BALZER décrit les lésions cutanées des plis qu'il considère xanthomateuses. Mais DARNIER, en 1886, va rattacher ces lésions à une pathologie du tissu élastique et avance le terme de pseudoxanthome élastique. L'ophtalmologue GRÖNBLAD et le dermatologue STRANDBERG mettent en évidence le lien entre les lésions oculaires et cutanées en 1929. Le terme d'élastorrhéxie systématisée est proposée par TOURAINE en 1940, devant le caractère systémique de l'altération du tissu élastique.

4.2. Physiopathologie

La physiopathologie du pseudoxanthome élastique est encore inconnue.

Aucune anomalie de la synthèse ou de la dégradation des fibres élastiques n'a été jusqu'à présent mise en évidence.

Sur le plan anatomopathologique on a constaté l'existence précoce de dépôts calciques. Cette surcharge calcique n'a été expliquée par aucune des hypothèses proposées (7,58) :

- substance polyanionique déposée sur les fibres élastiques et attirant les sels de calcium,

- synthèse par les fibroblastes d'une sérine protéase transformant les protéoglycanes en produit de dégradation fixant le calcium par un mécanisme inconnu.

4.3. Anatomopathologie

Les lésions cutanées du pseudoxanthome ont un aspect anatomopathologique caractéristique (1).

De nombreuses fibres élastiques sont épaissies, granuleuses, fragmentées, « enchevêtrées en fil de fer barbelé ». Elles sont mises en évidence dans le derme moyen et profond par les colorations des fibres

élastiques. La composition en acides aminés semble identique à celle de l'élastine (étude de SMITH après purification de ce matériel élastique) (1).

Au sein du réseau de fibres, des dépôts calciques, souvent importants, sont mis en évidence par la réaction de VON KOSSA ou par l'étude ultrastructurale. Avec cette dernière technique, les fibres élastiques apparaissent fragmentées, granuleuses, lacunaires, riches en inclusions denses aux électrons (7,30,58).

Au niveau des artères, des altérations voisines sont retrouvées dans la média avec épaissement de l'intima, rupture de la limitante élastique interne, sclérose de l'adventice. Mais ces altérations apparaissent beaucoup moins spécifiques que celles mises en évidence au niveau cutané.

4.4. Génétique

Quatre phénotypes différents existeraient dans le pseudoxanthome élastique (7,58,67,68) :

◆ Le pseudoxanthome dominant de type I avec atteinte des plis, des lésions oculaires, des lésions vasculaires fréquentes et atteinte digestive rare ;

◆ Le pseudoxanthome dominant de type II où les signes cutanés sont discrets avec une hyperextensibilité cutanée ;

◆ Le pseudoxanthome récessif de type I, le plus fréquent, où l'atteinte cutanée est typique, les lésions vasculaires, les hémorragies relativement fréquentes ;

◆ Le pseudoxanthome récessif de type II où il existe une atteinte cutanée généralisée contrastant avec la rareté des atteintes viscérales.

4.5. Les signes du pseudoxanthome

4.5.1. Les Atteintes dermatologiques

Rarement révélatrices de l'affection, elles sont essentiellement découvertes à l'occasion d'une autre manifestation clinique de la maladie généralement à l'âge adulte. Les atteintes dermatologiques sont caractéristiques par leur aspect et leur localisation.

On retrouve ces lésions préférentiellement au niveau des plis de flexions, faces latérales du cou, aisselles, plis du coude, région inguinale, creux poplités, région périanale, péri-buccale ou péri-ombilicale.

Elles sont habituellement bilatérales et symétriques, formées de nappes voisines parsemées de petites papules jaunâtres donnant à la peau un aspect quadrillé ou de « peau d'oie plumée ». De plus, la peau des zones atteintes est épaisse, lâche, pâteuse ayant perdu son élasticité (7,30,58).

L'étendue des lésions est très variable d'un malade à l'autre et ne permet pas de présumer de l'extension des atteintes viscérales.

Les signes cutanés sont parfois discrets, inapparaissant cliniquement, uniquement mis en évidence à l'examen anatomopathologique ; parfois tout le revêtement cutané est touché, devenant très épais « en peau d'éléphant ».

Les dépôts calciques constatés au microscopie ont rarement une traduction clinique. Ils peuvent être parfois mis en évidence sur des clichés radiographiques (43).

4.5.2. Les atteintes oculaires

Elles sont fréquentes. Elles représentent environ 89 % des cas (7).

Il existe des stries angioïdes secondaires à la déchirure de la membrane élastique de la lame de Bruch. Elles sont souvent asymptomatiques, variables dans leur nombre, leur aspect, leur couleur. Il s'agit de craquelures, généralement bilatérales, roses, rouges ou grises, parfois anastomotiques, situées derrière le réseau vasculaire, rayonnant volontiers à partir d'un anneau grisâtre entourant les papilles. Hautement évocatrices d'élastorrhéxie systématisée, elles ne sont cependant pas spécifiques. On peut notamment les retrouver au cours d'autres atteintes du tissu conjonctif, au cours de la maladie de Paget, de thrombocytopénie, d'intoxication saturnique, d'hémorragie ou même d'élastase actinique (30,58).

Il existe des lésions choroïdiennes qui vont apparaître plus tardivement et qui seront plus graves sur le plan fonctionnel (dans 40 % des cas). Trois stades ont été mis en évidence :

- Stade de pigmentation de la région maculaire,

- Stade d'hémorragie et d'exudat,

- Stade des plages cicatricielles.

L'ensemble de ces atteintes oculaires tendra à évoluer lentement, par poussées, déclenchées parfois par des hémorragies ou la grossesse, aboutissant à une dégradation de la vision.

4.5.3. Les atteintes vasculaires

Elles permettent dans 30 % des cas de découvrir la maladie. L'existence des signes vasculaires se situent entre 10 et 30 ans. On constate une atteinte préférentielle des artères de moyens et petits calibres correspondant à des tableaux cliniques d'oblitération artérielle ou d'hémorragie, et conditionnent le pronostic vital (30,43).

Au niveau des membres, on constate des troubles prédominant sur les artères distales. La symptomatologie est à type de claudication intermittente, de troubles vasomoteurs des extrémités, de troubles trophiques. Les pouls distaux sont diminués ou abolis.

Sur le plan coronarien, des douleurs de type angineux seraient présentes dans 20 à 50 % des cas, associées ou non à des lésions d'ischémie sur l'électrocardiogramme. La fréquence réelle de ces atteintes est difficile à apprécier à moins de faire une coronarographie systématique.

L'atteinte aortique est rarement présente dans cette pathologie contrairement à la maladie de Marfan ou au syndrome d'Elhers-Danlos. On note parfois au niveau cardiaque des cas de valvulopathies mitrales ou aortiques à type de rétrécissement ou d'insuffisance (43).

Des accidents cérébraux ischémiques ou hémorragiques sont à l'origine de décès. La symptomatologie sera fonction du territoire de l'oblitération ou de l'hémorragie.

Les artères digestives en cas d'atteintes provoqueront hématomèse et mélaena. Ces hémorragies parfois abondantes ou récidivantes apparaissent volontiers avant 30 ans.

L'hypertension artérielle est présente au cours du pseudoxanthome élastique dans 5 à 25 % des cas. Due à l'artériopathie rénale, elle favorise les hémorragies et peut entraîner une insuffisance cardiaque (70).

Actuellement, le pronostic du pseudoxanthome élastique est bon.

5. LE SYNDROME DE MARFAN

Le syndrome de Marfan est la dystrophie héréditaire du tissu conjonctif la plus fréquente. Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique dominante et à pénétrance considérée comme complète. La prévalence est estimée de 40 à 60 cas pour un million (69).

Le syndrome de Marfan est défini sur la base de modifications caractéristiques dans trois systèmes de tissus conjonctifs (34,56) :

- le squelette,
- les yeux,
- le système cardio-vasculaire.

L'aspect marfenoïde typique, les dislocations des cristallins, et les anomalies cardio-vasculaires peuvent apparaître de façon indépendantes dans certaines familles. Le diagnostic n'est donc habituellement pas fait sauf si au moins un des membres de la famille a des modifications caractéristiques concernant au moins deux des trois systèmes de tissus conjonctifs. Il existe souvent une luxation du cristallin et un anévrisme de l'aorte ascendante. Il faut faire un examen à la lampe à

fente et une échocardiographie chez tous les malades chez lesquels on suspecte le diagnostic (21,34).

5.1. Manifestations anatomopathologiques

Concernant les artères, on retrouve essentiellement une atteinte de la média avec des fibres élastiques disloquées hyperplasiées, une perte de connexion des cellules musculaires lisses. Il existe des zones lacunaires pseudo-kystiques remplies d'une substance prenant les colorants des protéoglycanes (bleu alcian, bleu de Toluidine). L'examen histologique des valvules cardiaques révèle également cette dégénérescence fibro-myomateuse non spécifique.

Dans la peau, le réseau élastique papillaire est raréfié alors que les fibres élastiques du derme moyen et profond sont nombreuses et irrégulières (34,56,69).

En ultrastructure, les fibres de collagène sont fines, orientées en tous sens, noyées dans une substance fondamentale abondante. Les fibres élastiques sont fragmentées, entremêlées aux fibres de collagène.

5.2. Manifestations cliniques

◆ Oculaires :

Le signe caractéristique correspond à une subluxation du cristallin (ectopia lentis), habituellement vers le haut. La dislocation du cristallin peut cependant n'être détectable que par l'examen à la lampe à fente. Le déplacement du cristallin dans la chambre antérieure peut être à l'origine d'un glaucome. La longueur axiale du globe oculaire est supérieure à la normale prédisposant à la myopie et au décollement de la rétine (21,69).

◆ Ostéo-oculaires :

Les patients sont habituellement grands comparativement aux autres membres de la même famille. Un morphotype particulier est décelable dès la première enfance. Il s'agit de patients longilignes avec un allongement des membres (dolicho-sténomélie) prédominant au niveau des extrémités.

Le rapport entre le segment supérieur (sommet de la tête au bord supérieur de la symphyse pubienne) et le segment inférieur (bord supérieur de la symphyse au plancher) du corps est habituellement de deux

déviation standard au-dessous de la moyenne pour l'âge, la race, le sexe. Les mains, les doigts, les pieds, les orteils sont longs, fins, décharnés, déformés en « pattes d'araignées » (arachnodactylie).

Ceci est tout de même difficile à évaluer objectivement. Radiographiquement, les os des membres sont anormalement grands, les diaphyses et les épiphyses grêles. Le thorax est presque constamment déformé en carène, en entonnoir, en « bréchet de pigeon ».

Ces déformations thoraciques sont liées à la croissance longitudinale exagérée des côtes : dépression (pectus excavatum), protrusion (pectus carinatum) ou asymétrie marquée.

D'autres manifestations sont fréquentes : cyphoscoliose surtout dorsale, dolicocephale, voûte palatine ogivale, insuffisance du développement musculaire, hyperlaxité articulaire...

Les malades sont classés en trois catégories en ce qui concerne la mobilité articulaire. La plupart ont une hypermobilité modérée de l'ensemble des articulations. Certaines ont une hypermobilité marquée, semblable à celle du syndrome d'Elhers-Danlos mais quelques unes ont des articulations exceptionnellement serrées avec des contractures des mains et des pieds. Cette dernière catégorie appelée arachnodactylie

contracturaire semble moins prédisposée aux complications cardio-vasculaires.

◆ Cardio-vasculaires :

Ces atteintes font toute la gravité de cette maladie prédisposée aux complications cardio-vasculaires. Le pronostic de la maladie de Marfan est réduit d'un tiers par rapport à la population générale ; l'âge moyen de décès est de 35 ans. Cette surmortalité est liée dans 85 % des cas aux atteintes cardio-vasculaires avec une part prépondérante des dissections aortiques (60 % de décès). Dans une série réalisée par ROBERTS, sur 151 nécropsies cumulées de malades de Marfan décédés à un âge moyen de 23 ans, 95 % des décès étaient d'origine cardio-vasculaires, dont la première cause était la dissection aortique (38 %) puis les anévrismes compliqués de l'aorte ascendante (35 %) (21,32,62,70).

Les anévrismes aortiques touchent le plus souvent la racine aortique et sont responsables de maladie anulo-ectasiant avec régurgitation aortique associée. En fait, tous les segments de l'aorte, de même que les origines des collatérales peuvent être atteints. Habituellement asymptomatiques au début, ils sont objectivés par l'échocardiographie, la scanographie ou l'angiographie. Une évolution vers la rupture intra ou extra péricardiaque ou la dissection est à craindre (21).

La dissection aortique peut être localisée à type d'hématome disséquant ou plus complète. Ses manifestations cliniques sont : douleurs aiguës thoraciques infarctoïdes, syndromes d'obstruction artérielle en cas d'atteinte des collatérales, apparition brutale d'une insuffisance aortique La grossesse, certains facteurs traumatiques favorisent l'apparition des dissections (21,23,71).

Le prolapsus de la valve mitrale est la lésion cardiaque le plus souvent observée au cours du syndrome de Marfan (60 à 90 % des cas). Elle résulte d'un remaniement conjonctif des valves entraînant une distension du bord libre partiellement détruit, des allongements et des ruptures de cordages (14).

Cependant, le prolapsus valvulaire mitral s'accompagne souvent de malformations squelettiques thoraciques non spécifiques (pectus excavatum, scoliose) qui peuvent être des caractères atténués du syndrome de Marfan (55,56).

L'atteinte mitrale est le plus souvent associée à une dilatation aortique visible seulement à l'échographie. Les aspects échocardiographiques et angiocardio-graphiques du prolapsus holosystolique « en hamac » sont souvent moyens ; et contrairement au prolapsus « essentiel », le prolapsus mitral de la maladie de Marfan est

souvent évolutif, pouvant aboutir à une insuffisance mitrale massive. Ce prolapsus valvulaire peut également être le point d'appel d'une endocardite bactérienne (63).

L'insuffisance tricuspидienne est variable mais plus rare. Dans certaines formes graves et précoces à révélation néonatale et de survie très limitée, on peut observer une véritable dystrophie polyvalvulaire (63).

L'atteinte aortique isolée est plus rare, l'insuffisance aortique étant en règle liée à une dissection aortique. Une anomalie de texture des valves peut cependant participer à l'insuffisance valvulaire.

L'artère pulmonaire et ses branches peuvent présenter des dilatations anévrismales, des sténoses étagées avec ou sans retentissement valvulaire.

Les autres artères de gros ou de moyen calibre peuvent être le siège d'anévrisme ou de dissections : carotides, sous-clavières, rénales, mésentériques (21,23,62,70).

◆ Manifestations associées :

Au niveau de la peau, des vergetures peuvent exister sur les épaules et les fesses. Parfois, il est noté une discrète hyperélasticité cutanée difficile à mettre en évidence mais à rechercher systématiquement (34,69).

Au niveau viscéral, certaines maladies vont présenter des lésions à type de pneumothorax spontané ou d'emphysème, des hernies, des diverticuloses digestives.

5.3. Traitement

Comme pour les autres maladies héréditaires du tissu conjonctif, il n'existe pas de traitement établi. De nombreux chercheurs ont préconisé l'utilisation des bêtabloquants pour prévenir ou retarder les sévères complications aortiques mais le traitement n'a pas fait ses preuves. Le traitement des manifestations cardio-vasculaires est essentiellement chirurgical. Une insuffisance mitrale importante peut nécessiter un remplacement valvulaire prothétique. Une dilatation importante de la racine de l'aorte et/ ou une insuffisance aortique sévère peut nécessiter la mise en place d'un tube valvulé avec réimplantation des artères coronaires (21,32,62,70).

Le conseil génétique est basé sur la probabilité à 50 % de transmettre le gène défectif. Une femme atteinte ou ayant un mari atteint de la maladie de Marfan a une chance sur deux de donner naissance à un enfant porteur de la même maladie. La descendance peut être plus ou moins sévèrement atteinte que les parents en raison de l'hétérogénéité de la maladie. Les femmes doivent être averties du risque cardio-vasculaire élevé de la grossesse. Le danger maternel de la grossesse dépend surtout de l'importance des manifestations cardio-vasculaires avant le début de la grossesse. Si la dilatation aortique ne dépasse pas 40 mm et l'atteinte cardiaque minime, ce danger est assez limité pour permettre une grossesse. Dans le cas contraire, toute grossesse est très risquée et formellement déconseillée (21,69,71).

De même, dans le cadre de la prévention, il est nécessaire de réduire l'activité physique, notamment sportive, des sujets présentant une atteinte cardio-vasculaire. Le risque d'endocardite implique à titre prophylactique la surveillance régulière de l'état dentaire et le traitement actif de toute infection (57).

La scoliose est progressive et doit être traitée par contention mécanique et traitement physique si elle est supérieure à 20° ou par la chirurgie si elle continue à évoluer et devient supérieure à 45° (21).

La subluxation cristalline nécessite rarement l'ablation chirurgicale mais on doit rechercher soigneusement les signes de décollement de la rétine (21).

6. CUTIS LAXA

Il s'agit d'une affection de la peau qui pend en plis, formant des pendeloques plus ou moins disgracieuses. Le Cutis Laxa généralisé est une affection exceptionnelle, le plus souvent congénitale, parfois acquise. Dans les deux cas, l'aspect clinique est le même avec des modifications cutanées caractéristiques et de nombreuses localisations viscérales possibles (40).

6.1. Anatomopathologie

Quelque soit l'organe prélevé malade, l'altération anatomopathologique majeure est une diminution des fibres élastiques visualisées avec les colorations spéciales. Dans la peau, le réseau élastique superficiel a complètement disparu ; dans le derme moyen persistent quelques amas de fibres épaisses, granuleuses (8,33,90).

L'étude ultrastructurale met en évidence l'altération du tissu élastique dans la peau, les vaisseaux, les poumons. Les plages d'élastine matures sont raréfiées et anormales ; le matériel microfibrillaire est désorganisé. Le collagène est soit normal, soit altéré avec une irrégularité du diamètre de ses fibres.

6.2. Génétique - physiopathologie

La transmission des Cutis Laxa congénitaux peut se faire sur un mode autosomique dominant, autosomique récessif ou récessif lié à l'X.

Les formes autosomiques récessives sont les plus rares mais les plus sévères avec des lésions viscérales fréquentes et graves ; les formes autosomiques dominantes à pénétrance variable correspondent à une atteinte essentiellement cutanée avec lésions viscérales discrètes. La forme récessive liée à l'X serait celle associée à un déficit en lysyl-oxydase, enzyme intéressant dans la formation des liaisons entre collagène et élastine. Cette anomalie n'est pas retrouvée dans les autres formes (40).

Plusieurs hypothèses ont été proposées quant à la physiopathologie de cette maladie, aucune n'a été confirmée :

- défaut de synthèse de l'élastine trop sensible à l'activité enzymatique des élastases,
- augmentation de l'activité élastique tissulaire suite à une anomalie enzymatique,
- existence d'anticorps anti-élastine (hypothèse immunologique).

6.3. Manifestations cliniques du Cutis-Laxa

6.3.1. Dermatologiques

Les anomalies dermatologiques sont présentes dès la naissance dans les formes congénitales. Dans les formes acquises, les signes cutanés caractéristiques sont souvent précédés d'un rash érythémateux, urticarien ou eczématiforme et/ ou d'une prise médicamenteuse.

La peau mobile sur les plans profonds va former de nombreux plis flasques. La peau est trop grande pour le revêtement cutané et donne aux sujets atteints un aspect de sénilité précoce. Ces plis prédominent et sont facilement mis en évidence sur le visage, le cou, les épaules, le tronc, la racine des membres. L'épaisseur cutanée est normale, la peau reste douce au palper mais a perdu complètement son élasticité avec un pli cutané anormalement grand et persistant très longtemps. Ces modifications cutanées très disgracieuses sont mal tolérées par les malades qui paraissent prématurément vieillis (8,31,40).

6.3.2. Pulmonaires

Il s'agit essentiellement d'un emphysème panlobulaire précoce et évolutif avec risque d'insuffisance cardiaque secondaire et de décès précoce.

On peut également retrouver de façon moins fréquente des pneumothorax, une trachéobronchomégalie, des bronchectasies, une fibrose interstitielle ou des infections bronchiques chroniques.

Le dosage de l' α 1 antitypsine est normal ou élevé (33).

6.3.3. Cardio-vasculaires

L'atteinte cardio-vasculaire peut être soit secondaire à la pathologie pulmonaire aboutissant à un coeur pulmonaire chronique, soit liée à des lésions du tissu élastique artériel principalement sur l'aorte et l'artère pulmonaire. On observe notamment des sténoses de l'artère pulmonaire, des ectasies aortiques (avec ou sans rupture) (33,63).

6.3.4. Digestives

Signe de la diffusion de l'atteinte du tissu élastique, les manifestations digestives ne mettent pas généralement en jeu le pronostic vital. Elles se manifestent par des diverticuloses sur tout le tube digestif, des hernies diaphragmatiques, des ulcères gastriques, des sténoses du pylore, un prolapsus rectal, des anomalies de positionnement colique (40).

6.3.5. Autres manifestations

L'aspect physique difficile à assumer de ces malades va fréquemment être à l'origine de perturbations psychiques surtout à type de dépression.

Parfois il a été noté, associé aux signes cliniques du *Cutis Laxa*, une hyperlaxité articulaire de la hanche, une rupture des tendons de rotule, une hydronéphrose par sténose de la jonction vésico-urétérale, des diverticuloses vésicaux, des prolapsus génitaux (56,63).

6.4. Diagnostic différentiel

Les formes localisées de *Cutis Laxa*, associées notamment à la maladie de Recklinghausen, sont actuellement exclues du *Cutis Laxa*.

Chez le nourrisson, le principal diagnostic différentiel est la progéria : il s'agit d'un bébé michelin avec de grands plis cutanés et une hyperplasie du système pileux.

Chez l'adulte, le problème diagnostique le plus difficile se pose entre les maladies d'Elhers-Danlos et les Cutis Laxa lorsque les manifestations viscérales prédominent et que les atteintes cutanées restent discrètes.

6.5. Traitement

Il n'existe pas de traitement médical du Cutis Laxa en dehors des traitements symptomatiques. La chirurgie plastique est souvent pratiquée en raison de l'absence de problème de cicatrisation, de l'absence de fragilité cutanée, ou d'anomalie de l'hémostase. Malheureusement, les résultats satisfaisants au début sont médiocres à long terme.

7. OSTEOGENESE IMPARFAITE

L'ostéogénèse imparfaite, (fragilité osseuse constitutionnelle, maladie de Lobstein), est un groupe de maladies généralisées du tissu conjonctif, maladies héréditaires de transmission généralement autosomique dominante.

Les manifestations cliniques correspondent à des lésions au niveau des os, des oreilles, des articulations et ligaments, des dents, des sclérotiques et de la peau. Le défaut de base est inconnu mais il est probablement dû à une anomalie du collagène. La fréquence de l'ostéogénèse imparfaite a été estimée à plus de 1 pour 20 000 naissances (56,68,81).

7.1. Anatomopathologie.

La lésion osseuse de l'ostéogénèse imparfaite est une ostéoporose. Le degré de minéralisation du tissu osseux et sa structure semblent normaux mais le nombre des ostéocytes est augmenté. Le remaniement du tissu osseux serait plus rapide qu'à l'état normal. La maladie est due à une anomalie du collagène qui diffère selon les formes. Les fibres de collagènes du tissu osseux et de la peau apparaissent trop espacées en microscopie aortique et trop minces en microscopie

électronique avec des striations anormales ; mais ces altérations ne sont pas constantes. Des anomalies de structure du collagène ont été identifiées mais il n'y a pas de correspondance entre ces anomalies moléculaires et les formes cliniques de la maladie (68).

7.2. Manifestations cliniques

Les caractéristiques principales sont une ostéoporose engendrant une fragilité osseuse, une sclérotique, une surdité, des anomalies de la dentition. L'expression clinique est variable. La présence de sclérotiques bleues et de fractures survenant précocement suffit habituellement au diagnostic. De même, l'association de fractures et d'anomalies dentaires caractéristiques (dentinogénèse imparfaite) suffit au diagnostic. Certains accordent la même valeur diagnostique à l'association de la fragilité osseuse et d'une surdité précoce chez le malade ou des membres de sa famille (81).

L'ostéoporose, qui crée une fragilité osseuse exposant à des fractures quasi-spontanées, se signale radiographiquement par une hypertransparence diffuse du squelette avec corticales minces et parfois gracilité des os. Les vertèbres sont souvent aplaties ou biconcaves.

Les fractures apparaissent après les traumatismes mineurs et touchent surtout les os longs de la jambe. Il se forme alors un cal parfois très large pouvant être pris pour un sarcome ostéogénique. Dans les cas graves, des fractures in utero permettent un diagnostic prénatal. Les fractures nombreuses peuvent exister dès la naissance (ostéogénèse imparfaite précoce). Le plus souvent elles se produisent plus tard dans l'enfance, après l'apprentissage de la marche (ostéoporose imparfaite tardive ou maladie de Lobstein). Parfois elles ne surviennent qu'à l'adolescence ou à l'âge adulte. Certains sujets font au cours de leur existence quarante, voire cinquante fractures ou davantage ; chez d'autres, au contraire, les fractures restent peu nombreuses. La marche ne doit être reprise qu'après consolidation parfaite d'une fracture du membre inférieur, sinon l'os peut s'incurver. Les fractures ont tendance à diminuer de fréquence à l'âge adulte.

Les fractures successives et une malléabilité excessive des os vont engendrées des déformations osseuses : incurvation externe des fémurs, incurvation antérieure des tibias (tibias en lame de sabre), brièveté du tronc par platyspondylie, saillie sternale, scoliose, protusion acétabulaire, crâne à rebord par saillie excessive des temporaux, impression basilaire, dépression supérieure à la jonction pariéto-occipitale (crâne chignon).....

La croissance des os en épaisseur est diminuée du fait de l'activité ostéogène réduite du périoste. Les os sont minces, graciles, le péroné est filiforme. La croissance en hauteur des os est insuffisante. A l'âge adulte, les malades ont généralement une taille inférieure à 1,60 m.

La calcémie, la calciurie, la phosphorémie sont normales. La phosphatasémie alcaline est parfois un peu augmentée (68).

La teinte bleue ardoisée des sclérotiques appartient à la symptomatologie habituelle de l'ostéogénèse imparfaite. Il s'agit de la choroïde noire apparue à travers la sclère trop mince ou seulement excessivement transparente.

Parfois, il s'associe d'autres signes d'atteintes des tissus conjonctifs : hyperlaxité ligamentaire, fragilité ligamentaire, teinte ambrée et fragile des dents, minceur de la peau, ecchymoses faciles, hernies (81).

Une surdité est retrouvée dans approximativement 1/3 des cas. Habituellement familiale, elle s'observe entre vingt et trente ans. Elle fait suite à des lésions de l'oreille moyenne comparable à celles de l'otospongiose (81).

7.3. Les différentes formes cliniques

L'ostéogénèse imparfaite est hétérogène. On distingue au moins quatre variétés (56,67,68,81).

7.3.1. Ostéogénèse de type I

Dominante, avec sclérotique bleue, ou maladie de Lobstein, c'est la plus classique.

On retrouve une fragilité osseuse cliniquement parlante après le début de la marche (ostéogénèse imparfaite tardive), des sclérotiques bleues, une surdité, une hypermobilité articulaire modérée. Sa transmission est autosomique dominante.

7.3.2. Ostéogénèse imparfaite de type II

Elle est périnatale et léthale. Les enfants atteints sont mort-nés ou meurent dans les semaines qui suivent la naissance. Ils présentent de nombreuses fractures, des déformations des membres, une absence quasi-complète d'ossification de la voûte du crâne, des sclérotiques bleues. Ces fractures peuvent être décelées in-utero par l'échographie. La

transmission est autosomique récessive mais il existe de nombreux cas sporadiques.

7.3.3. Ostéogénèse imparfaite de type III

Cette forme est progressive, déformante, avec de multiples fractures présentes dès la naissance, une mortalité élevée dans la petite enfance. Les survivants ont généralement une taille réduite, des déformations osseuses progressives, une cyphoscoliose. Les sclérotiques sont blanches, la surdité rare. La transmission est parfois autosomique dominante.

7.3.4. Ostéogénèse imparfaite de type IV

Cette forme ressemble à l'ostéogénèse imparfaite de type I. Mais, ici, les sclérotiques sont normales et la fragilité osseuse peu marquée.

7.4 Le traitement

Les médicaments utilisés contre l'ostéogénèse ont peu d'efficacité.

Des tentatives chirurgicales de redressement des os des membres, avec parfois enclouage centromédullaire, sont indiquées.

Le traitement orthopédique des fractures doit s'accompagner d'une immobilisation réduite au minimum indispensable.

DISCUSSION

DISCUSSION

Le syndrome d'Elhers-Danlos de type IV se distingue par la gravité des complications artérielles et la pauvreté des signes cliniques. Il est caractérisé par un déficit en collagène de type III. Ce dernier est un constituant des artères de l'intestin, de l'utérus, des poumons, du derme. Cette ubiquité et l'hétérogénéité de l'affection quant au déficit biochimique et au mode de transmission génétique, expliquent les multiples expressions cliniques.

L'histoire et l'examen clinique de Melle D. Martine, dans notre première observation, orientent particulièrement vers le syndrome d'Elhers-Danlos de type IV : notion d'hématomes spontanés, dissections artérielles et perforations coliques, spontanées ou provoquées par des traumatismes pariétaux minimes (10,27,25,84). Les anomalies histologiques et ultrastructurales mises en évidence dans ce cas sont conformes aux données des observations antérieurement rapportées : épiderme aminci, hyperplasie des fibres élastiques irrégulières et abondantes, fibres de collagène de grand diamètre avec de nombreuses irrégularités (7,10,25,52,60,91).

Dans notre cas, l'hypertension artérielle révélatrice du syndrome d'Elhers-Danlos est inhabituelle. En effet, seul 2 % des cas

présentent une hypertension artérielle dans le cadre de cette affection. L'origine réno-vasculaire est exceptionnelle (0,5 %). Le syndrome d'Elhers-Danlos, évoqué comme cause de dissection artérielle au niveau d'autres sites, n'a été rapporté au niveau de l'artère rénale que trois fois. L'étude rétrospective effectuée par LUSCHER, à partir de 200 cas de maladies d'Elhers-Danlos diagnostiquées à la Mayo Clinic de 1967 à 1985, ne trouve que quatre hypertensions artérielles toutes secondaires (une insuffisance rénale, une réno-vasculaire, deux endocriniennes). L'existence d'une hypertension artérielle chez un patient ayant un syndrome d'Elhers-Danlos doit toujours faire suspecter une cause secondaire (7,13,60).

Notre étude souligne, comme celles d'autres auteurs, les dangers des ponctions artérielles chez ces patients avec une importante mortalité et morbidité. Lorsque le diagnostic est porté avec certitude, ce qui n'était pas le cas au début de notre observation, il apparaît nécessaire, pour l'exploration artérielle de tels malades, de privilégier la voie veineuse numérisée ou l'angio-IRM (79).

La dissection de l'artère iliaque externe droite survenue dans notre observation a marqué irrémédiablement l'évolution de la maladie. L'artère était friable, rendant difficile les sutures. Un pontage de l'artère iliaque lésée a été effectué mais les suites opératoires se sont accompagnées de multiples complications.

Dans notre seconde observation, le diagnostic de pseudoxanthome élastique est établi sur les anomalies cutanées et vasculaires, sur l'étude histologique de la peau après coloration à l'orcéine. L'étude de ce cas permet de retrouver les signes habituels de cette dysplasie congénitale mais accompagnée de certaines particularités. L'atteinte cutanée se résume à des lésions papuleuses au niveau du cou. Actuellement, la patiente ne présente pas d'atteinte oculaire contrairement à 90 % des cas recensés (58). Rarement inaugurale, l'atteinte vasculaire permet dans 30 % des cas de découvrir la maladie. En ce qui concerne cette patiente, le mode de révélation est un Angor d'origine digestive. L'artériographie abdominale met en évidence une sténose très serrée du tronc coeliaque et de l'artère mésentérique supérieure. La patiente ne présente pas de signe fonctionnel d'artériographie des membres inférieurs, pathologie fréquente au cours de l'évolution de cette maladie. Mais l'étude des antécédents permet de retrouver plusieurs signes cliniques (hypertension artérielle, souffle systolique, atteinte cutanée) qui auraient pu orienter vers un pseudoxanthome quinze ans auparavant.

L'hypertension artérielle est présente dans 5 à 25 % des cas (8). Généralement due à l'artériopathie rénale, l'association avec une insuffisance rénale chronique est inhabituelle et non retrouvée dans la bibliographie. La biopsie rénale indique que les vaisseaux sont le siège

d'une importante prolifération fibro-élastique dégénérative sous intimale. Elle est compatible avec un pseudoxanthome élastique et avec les résultats des études histologiques effectuées sur l'artère mésentérique. Les lésions de hyalinose retrouvées au niveau du parenchyme rénal cortical n'apparaissent pas comme spécifiques et, jusqu'à présent, elles n'ont jamais été décrites dans le pseudoxanthome élastique (85). Les explorations radiologiques ne retrouvent pas de sténose des artères rénales et les reins sont de petit volume.

Après le pontage mésentérico-aortique, la patiente va présenter des complications faisant suspecter une atteinte cardiaque. Le bilan effectué par IRM retrouve une agénésie du péricarde, partielle à gauche, jamais décrite dans le pseudoxanthome élastique.

CONCLUSION

CONCLUSION

Le syndrome d'Elhers-Danlos est une des maladies héréditaires du tissu conjonctif les plus fréquentes. Au sein de ce syndrome, le type IV se distingue par la gravité de ses atteintes vasculaires. Le diagnostic de maladie d'Elhers-Danlos souvent évoqué devant des ruptures artérielles est difficile à confirmer. Une étude histologique approfondie avec microscopie électronique systématique paraît souhaitable pour confirmer la maladie, en particulier quand le tableau clinique est pauvre. Ces manifestations vasculaires doivent être connues afin d'éviter des gestes invasifs (artériographie, endoscopie) ou des interventions non justifiées, risquant de se compliquer de façon dramatique.

Le pseudoxanthome élastique, dysplasie congénitale, du derme essentiellement, s'associe fréquemment, comme dans notre seconde observation, à des atteintes vasculaires. Ces dernières conditionnent le pronostic vital et doivent être prises en charge.

La compréhension de la chimie et de la biochimie des tissus conjonctifs est incomplète. Mais elle permet d'expliquer les manifestations cliniques des maladies héréditaires du tissu conjonctif comme, par exemple, le caractère systémique de ces maladies et les difficultés thérapeutiques qui en découlent.

BIBLIOGRAPHIE

1. **ALINDEN U., BOSTROM M.** - Clinical studies on a Sweedich material of pseudoxanthoma elastium. *Acta Med. Scand.*, 1972,191, 273-282.

2. **ANDRE J.M.** - Les dysplasies vasculaires systématisées. *Expansion scientifique, Paris*, 1973 ; 273-317.

3. **ARNESON M.A., HAMMERSCHMIDT D.E., FURCHT L.T., KING R.A.**
- A new form of Ehlers-Danlos Syndrome. *J. Am. Med. Ass*, 1980 ; 244 : 144 - 147.

4. **BARBARAS A.P.** - Vascular complication in the Ehlers-Danlos Syndrome.
J. Cardiovasc. Surg.,1972 ; 13 : 160-167.

5. **BELLENOT F., BOISGNARD S., KANTGLIP B., MAILLARD P., TISSANDIER P., RIBAL J.P.** - Type IV Ehlers-Danlos Syndrome with isolated arterial involvement. *Ann. Vascul. Surg.*, 1990 ; 4 : 15-19.

6. **BENNIS A., MGHADJI B.A., SOULAMI S., TAHIRI A., CHRAIBI N.**
- Les manifestations cardio-vasculaires des dysplasies héréditaires du tissu conjonctif. *Ann. Cardio. Angiol.*, 1993 ; 42 : 173-181.

7. BEYLOT C., BIOULAC P., DOUTRE M.S. - Les manifestations artérielles du syndrome d'Elhers-Danlos. *Ann. Med. Intern.*, 1983 ; 134 : 451-457.
8. BEYLOT C., BIOULAG-SAGE P., DOUTRE M.S., VENDEAUD-BUSQUET M. - Les dysplasies héréditaires du tissu conjonctif. *Encycl. Méd. chir., Dermatologie*, 1988 ; 12660A, 4, 21.
9. BLECK E.G. - Non operative treatment of osteogenese imperfecta : orthotic and mobility management. *Clin. Orthop.*, 1981 ; 159 : 151-154.
10. BOUILLIE M.C., VENENCIE P.Y., THOMINE E., OGIER H., PUISSANT A., LAURET P.H. - Syndrome d'Elhers-Danlos type IV à type d'Acrogéria. *Ann. Dermatol. Vénérolog.*, 1986 ; 113 : 1077-1085.
11. BOURRAS J.C. - Dissection isolée et spontannée de l'artère rénale. Thèse soutenue à LIMOGES le 17 octobre 1989 ; n° 183.
12. BOWEN J., BOUDOULAS M., WOOLEY F.C. - Cardiac disease of connective tissue origin. *Ann. J. Med.*, 1987 ; 82 : 482-488.
13. BROOKS S., ANTHONY W., KEITH E., SHELDON G. - Isolated Renal Artery Dissection. *Mayo. Clin. Proc.*, 1982 ; 57 : 564-571.

14. BROWN O.R., DEMOTS H., KLOSTER F.E. et coll. - Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's Syndrome. An Echocardiographic study. *Circulation*, 1975 ; 52 : 651-657.

15. BURGESSON R.E. - Genetic heterogeneity of collagens. *J. Invest. Dermatol.*, 1982 ; 79 : 25-30.

16. BYERS H., HOLBROOK K.A., Mc GILLIVRAY B., Mc LEOO P.M.
- Clinical and ultrastructural heterogeneity of type IV Ehlers -Danlos. *Syndrome. Hum. Genet.*, 1979 ; 47 : 141-150.

17. CABEEN W.R., REZA M.J., KOVICK R.B. et coll. - Mitral valve prolapse and conduction defect in Ehlers-Danlos syndrome. *Arch. Intern. Med.*, 1977 ; 137 : 1227-1231.

18. CABROL C., PAVIE A., GANDJABAKHTCH I. et coll. - Complete replacement of the ascending aorta with reimplantation of the coronary arteries. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1981 ; 81 : 301-315.

19. CASTANEDA W.R., ZUNIGA W., ZOLLIKOFEN C., VALDEZ-DAVILA O., NATH P.H., AMPLATEK. - Giant aneurysms of the renal

arteries : an unusual manifestation of fibromuscular dysplasia. *Radiology*, 1979 ; 133 : 327-330.

20. CIKRIT D.T., MILES J.H., SILVER D. - Spontaneous arterial perforation : the Ehlers-Danlos syndrome. *J. Vasc. Surg.*, 1987 ; 5 : 248-55.

21. CHAN K.L., CALLAHAN J.A., SEWAR J.B., TAJIK A.J., GORDON M. - Marfan syndrome diagnosed in patients 32 years of age or older. *Mayo Clin. Proc.*, 1987 ; 62 : 589-594.

22. CHARVET P.Y., SALLE B., REBEAU P. - Syndrome d'Elhers-Danlos et grossesse. A propos d'un cas. *J. Gynecol. Biol. Reprod.*, 1991 ; 20 : 75-78.

23. CHENET O. - Coartation and Marfan Syndrome (letter). *Angiology*, 1991 ; 42 : 765-774.

24. CUPO N.L., PYERITZ R.E., OLSON J.L. et coll. - Ehlers-Danlos syndrome with abnormal collagen fibrils. *Ann. J. Med.*, 1981 ; 71: 1052-1058.

25. DANY F., FRAISSE A., PRIOLLET P., BRUTUS P., BOKER J., CATANZANO G., BERNARD P., CHRISTIDES C., BEYLOT C.

- Syndrome dysmorphique et dysplasie vasculaire : une forme atypique d'Elhers-Danlos type IV. *J. Mal. Vasc.*, 1986 ; 11 : 263-269.

26. DE BAKEY M.C., Mc GOLLUM C.H., CRAWFORD E.S., MORRIS G.C., HOWELL J., NOON G.P. - Dissection and dissecting anevrysm of the aorta. *Surgery*, 1989 ; 92 : 1118.

27. DE GROOT W.P., TAFELKRUYER J., WOERDEMAN M.J. - Familial acrogeria (Gottron). *Br. J. Dermatol.*, 1980 ; 103 : 213-23.

28. DEPAIRON M., LAPIERE C.H.M. - Altérations vasculaires dans les maladies héréditaires du tissu conjonctif. In : CAMILLERI J.P., BERRY C.C., FEISSINGER J.N., bariety J., *Flammarion, Med. Sc. Ed.*, 1987 ; 483-562.

29. DI FERRANTE N., LEACHMAN R.D., ANGELINI P., DONNELLY P.V., FRANCIS G. - Elhers-Danlos type IV (X- linked form) : a lysil oxidase deficiency. *Birth Defects*, 1975 ; 11 : 31-37.

30. DI MATTEO J., HEULIN A., JAUBERT F. et coll. - Les manifestations cardiovasculaires de l'élastorrhexie systématisée. *Ann. Med. Int.*, 1983 ; 134 : 470-474.

31. DODINVAL P., FARJANGZ J., LAURAS B. - Les syndromes d'Elhers-Danlos. Leur place dans les affections du collagène. *Pédiatrie*, 1985 ; 40 : 321-333.

32. DONALDSON R.W., EMMANUEL R.W., OLSEN E.G., ROSS D.N.
- Management of cardiovascular complication in Marfan syndrome. *Lancet*, 1980, ii, 1178-1180.

33. DOUTRE M.S., BEYLOT-BARRY Metal. - Les atteintes artérielles au cours des dystrophies héréditaires du tissu conjonctif. *Rev. Med. Interne*, 1984 ; 15 : 193-209.

34. DUPUIS C., KACHANEN J., FREEDOM R.W., PAYO M.,
DAVIGNON A.

- Maladie de Marfan et autres hérédyplasies conjonctivo-élastiques in : *Cardiologie pédiatrique, Flammarion Medecine Sciences*, 1991 ; 620-624.

35. EDWARDS B.S., STANSON A.W., HOLLEY K.E., SHEPS S.G.

- Isolated renal artery dissection : presentation, evaluation, management and pathology. *Mayo Clin. Proc.*, 1982 ; 57 : 564-571.

36. FANG M.L., ASTARITA R.W., STEINMAN H.K. - Cardiac calcification and yellow popules in a young man. *Arch. Dermatol.*, 1975 ; 11 : 31-37.

37. FRANCES C., ROBERT L. - Elastin and elastic fibers in normal and pathological skin. *Int. Dermatol.*, 1984 ; 23 : 166-179.

38. FRIEDMAN J.M., HARROD M.J.E. - An unusual connective tissue disease in mother and son : a new type of Ehlers-Danlos syndrome ? *Clin. Genet.*, 1982 ; 21 : 168-173.

39. GOTT V.L., PYERITZ R.E., CAMERON D.E., GRIENE P.S., Mc KUSCK V.A. - Composite graft repair of Marfan aneurysm of the ascending aorta : results in 100 patients. *Ann. Thorac. Surg.*, 1991 ; 52 : 38-44.

40. HARRIS R.B., HEAPHY M.R., RENNY H.O. - Generalized elastolysis (Cutis Laxa). *Ann. J. Med.*, 1978 ; 85 : 815-822.

41. HOLZBERG M., HEWAN-LOWE K.O., OLANSKY A.J. - The Ehlers-Danlos syndrome : recognition, characterization, and importance of a

midler variant of the classic form. *J. Ann. Acad. Dermatol.*, 1988 ; 19 : 656-666.

42. HUNTER G.C., MALNE J.M., MOORE W.S., MISIONOWSKI R.L., CHUAPIL M. - Vascular manifestations in patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Arch. Surg.*, 1982 ; 117 : 495-498.

43. IRANI C., DAGONET Y., CASASOPRANA A. et coll.

- Pseudoxanthome élastique avec insuffisance aortique et hypertension artérielle chez un enfant de douze ans. *Arch. Fr. Pédiat.*, 1984 ; 41 : 337-339.

44. JANSEN L.H. - The structure of the connective tissue, an explanation of the symptoms of the Ehlers-Danlos syndrome. *Dermatologica*, 1955 ; 110 : 108.

45. KOBAYASI T., OGUCHI H., ASBOE-HANSEN G. - Dermal changes in Ehlers-Danlos syndrome. *Clin. Genet.*, 1984 ; 25 : 477-484.

46. KRIEG T., IHME A., WEBER L., KIRSH E., MUELLER P. - Molecular defects of collagen metabolism in the Ehlers-Danlos syndrome. *Int. J. Dermatol.*, 1981 ; 20: 415-425.

47. KROG M., ALMGRE N., ERIKSON I, NORDSTRUM S. - Vascular complications in the Ehlers-Danlos syndrome. *Acta. Chir. Scand.*, 1983 ; 149 : 279-282.

48. KURZ S., HULDER M., LABERKE H.G., BASTANIER C.K. - Rupture of renal artery aneurysm. Fulminant course, fatal complication of type IV Ehlers-Danlos Syndrome in childhood. *Monatssch - Kinderbeilkd*, 1992 Sep ; 140 : 624-632.

49. LAMBERT D., BEEN F., JEANIN-MAGNIFICAT C. et coll. - Cutis Laxa généralisé congénitale. *Ann. Dermatol. Vénérolog.*, 1983 ; 110 : 129-138.

50. LEBOWL M.C., DISTEFANO D., PRIOLEAU P.G. et coll.

- Pseudoxanthoma elasticum and mitral valve prolapse. *N. Engl. J. Med.*, 1982 ; 307 : 228-231.

51. LEIER C.V., COLL T.D., FULKERSON P.K. et coll. - The spectrum of cardiac defect in Ehlers-Danlos syndrome type I and III. *Ann. Int. Med.*, 1986 ; 92 : 171-178.

52. LÜSCHER T.F., ESSANDOH L.K., LIE J.T., HOLLIER L.H., SHEPS S.G. - Renovascular hypertension. A rare cardiovascular manifestation of Ehlers-Danlos syndrome. *Mayo Clin. Proc.*, 1987 ; 62 : 223-229.

53. Mc FARLAND M., FULLER D.E. - Mortality in Ehlers-Danlos syndrome due to spontaneous rupture of large arteries. *Engl. J. Med.*, 1964 ; 271 : 1309-1310.

54. Mc KUSIK V.A. - Multiple forms of the Ehlers-Danlos syndrome. *Arch. Surg.*, 1974 ; 109 : 475-476.

55. Mc KUSIK V.A. - The defect in Marfan syndrome. *Nature*, 1991 ; 333 : 279-281.

56. Mc KUSIK V.A. - Heritable disorders of connective tissue. *Arch. Surg.*, 1972 ; 70 : 90-93.

57. MURDOCH J.L., WALKER B.A., HALPERN B.L. et coll. - Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1972 ; 286 : 804-808.

58. NELDER K.U. - Pseudoxanthoma Elasticum. *Clin. Dermatol.*, 1988 ; 6 : 133-137.

59. NELSON D.L., KING R.A. - Ehlers-Danlos type VIII. *Ann. Acad. Dermatol.*, 1981 ; 5 : 297-303.

60. NOËL S.F., CHAILLOU P., PISTORIUS M.A., PLANCHARD B, PATRAP P. - Syndrome d'Ehlers-Danlos type IV révélé par un anévrysme disséquant primitif de l'artère sous-clavière gauche. *J. Mal. Vasc.*, 1993 ; 18 : 146-148.

61. PENNEZ R.C., HOLLER L.H., LIE J.T., BERNATY P.E., JOYCE J.W. - Inflammatory abdominal aortic aneurysms. A thirty year review. *J. Vasc. Surg.*, 1985 ; 2 : 859.

62. PERNOT C., WORMS A.M., MARCON F. et coll. - Dysplasie quadri-valvulaire maligne de la maladie de Marfan à révélation néonatale. *Arch. mal. Coeur*, 1989 ; 82 : 797.

63. PETITALOT J.P., CHAIX A.F., BOISSONET M., GANDON P., BAYLAC D.F., SYDRE Y., BARRAINE R. - Echocardiographie et maladie du tissu conjonctif. *Ann. Cardiol. Angéiol.*, 1987 ; 36 : 95-102.

64. PINNEL S.R. - Molecular defects in the Ehlers-Danlos syndrome. *J. Invest. Dermatol.*, 1982 ; 79 : 90-92.

65. POPE F.M., NICHOLLS A.C., HOES P.M., WELLS R.S., LAWRENCE D. - Ehlers-Danlos syndrome type IV (acrogéria). New autosomal dominant and recessive types. *J.R. Soc. Med.*, 1980 ; 73 : 180-186.

66. POPE F.M., NICHOLLS A.C. - Pregnancy and Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Lancet*, 1983 ; i : 249-250.

67. PROCKOP D.J., KIVIRIKKO K.I., TUDERMAN L., GUZMAN N.A.

- The biosynthesis of collagen and its disorders. *New Engl. J. Med.*, 1979 ; 310 : 13-23 et 77-85.

68. PROCKOP D.J., KIVIRIKKO K.I. - Heritable diseases of Collagen. *N. Engl. J. Med.*, 1984 ; 311 : 376-386.

69. PYERITZ R.E., Mc KUSICK V.A. - The Marfan syndrome diagnosis and management. *N. Engl. J. Med.*, 1979 ; 300 : 772-777.

70. PYERITZ R.E., WEISS J.L., RENIE W.A. et coll. - Pseudoxanthoma elasticum and mitral valve prolapse. *N. Engl. J. Med.*, 1982 ; 307 : 1451-1452.

71. PYERITZ R.E. - Maternal and fetal complications of pregnancy in the Marfan syndrome. *Ann. J. Med.*, 1981 ; 71 : 784-790.

72. RAMAN J., SALDANHA R., ESMORE D. et coll. - The Bentall procedure : a surgical option in Ehlers-Danlos syndrome. *J. Cardiovasc. Surg.*, 1988 ; 29 : 647-649.

73. ROBERT L. - Tissu conjonctif, précis de physiologie cutanée. Dir. Mergnadier. *Ed. Porte Verte Paris*, 1980 : 131-136.

74. ROGER D., PEYRONNET P., BEDANE C., ROLLE F., BONNETBLANC J.M., LEROUX-ROBERT C. - Un syndrome d'Ehlers-Danlos de type IV révélé par une insuffisance rénale aiguë obstructive.

75. ROLLE F., ROGER D., BEDANE C., ALDIGIER J.C., SERHAL C., BONNETBLANC J.M., LASKAR M. - Un syndrome d'Ehlers-Danlos de type IV révélé par une hypertension réno-vasculaire. *Journal des maladies vasculaires*, 1994 ; 19 : 323-325.

76. RUDD N.L., NIMROD C., HOLLBROOK K.A. et Al. - Pregnancy complication in type IV Ehlers-Danlos syndrome. *Lancet*, 19983 ; 1 : 50-53.
77. SAVASTANO S., FELTRIN G.P., MIOTTO D. - Renal anevrysm and arteriovenous fistula. Management with transcatheter embolization. *Acta Radiol.* 1990 Jan ; 31 : 73-79.
78. SERRY C., AGOMUOH O., GLODIN M. - Review of Ehlers-Danlos syndrome. *J. Cardiovasc. Surg.*, 1988 ; 29 : 530-534.
79. SHIEVINK W.I., PIEPGRAS D.G., EARNEST F. et al. - Spontaneous carotid-cavernous fissure in Ehlers-Danlos syndrome type IV. *J. Neurosurg.*, 1991 ; 74 : 991-999.
80. SHEINER W.M. , MILLER N., LACHANCE C. - Arterial complication of Ehlers-Danlos syndrome. *J. Cardiovasc. Surg.*, 1985 ; 291-296.
81. SILLENCE D.O. - Osteogenesis imperfecta : an expanding panorama of variance. *Clin. Orthop.*, 1981 ; 191 : 11.
82. SILVA R., COGBILL T.H., HANDBROUGH J.F. et al. - Intestinal perforation and vascular rupture in Ehlers-Danlos syndrome. *Int. Surg.*, 1988 ; 71 : 48-50.

83. SLINGENBERG E.J. - Complications during intravascular diagnostic manipulations with Ehlers-Danlos syndrome. *Neth. J. Surg.*, 1980 ; 32 : 56-58.

84. STEWART W.M., LAUMONIER R., HEMET J., LENOIR J., DELPECH A.- Maladie d'Ehlers-Danlos. Acrogeria. Dysplasie conjonctive élastique des muscles et des vaisseaux. Evolution mortelle. In : *Les maladies du tissu élastique cutané. Masson Paris*, 1968 ; 171-177.

85. THADANI R., PASCUAL M., NICKELEIT V., TOLKOFF-RUBIN N., COLLIN R. - Preliminary description of focal segmental glomerulosclerosis in patients with renovascular disease. *The Lancet*, 1996 ; 347 : 231-233.

86. THOMAS F., LOUIS K., ESSANDO H. - Renovascular hypertension, a rare cardiovascular manifestation of the Ehlers-Danlos syndrome. *Mayo Clin. Proc.*, 1987 ; 62 : 223-229.

87. TRON F., SCOTTE M., BOUILLIE M.C., BESSON J.P., REDONNET M., THOMINE E., ARRIGNON J., SOYER R. - Rupture spontanée d'artère sous-clavière révélant une maladie d'Ehlers-Danlos. *Press. Med.*, 1991 ; 20 : 692-698.

88. UITTO J., MURRAY L.W., BLUMBERG B., SHAMBAN A.

- Biochemistry of collagen in diseases. *Ann. Heart. J.*, 1986 ; 105 : 740-756.

89. UITTO J., RYHANEN L., ABRAHAM P.A. et coll. - Elastin in disease.

J. Invest Dermatol., 1982 ; 79 : 160-168.

90. UITTO J., LICHTENSTEIN J.R. - Defects in the biochemistry of

collagen in diseases of connective tissue. *J. Invest. Dermatol.*, 1976 ; 66 :

59-95.

91. VITELLARO-ZUCCARELLO L., CHELI F., ESPOSITO R., BAIRATI A.

- Ultrastructural study of the dermis in a case of type IV Ehlers-Danlos syndrome. *J. Submicrosc. Cytol.*, 1985 ; 17 : 695-701.

92. WAZIERES B., COPPENEC B., DURIEU I., FEST T., LEVRAT R.,

VUITTON D.A., DUPOND J.L. - Manifestations vasculaires et/ ou cardiaques d'Elhers-Danlos de type IV. *La Presse médicale*, octobre 1995 ;

24, n°30 : 1381-1385.

93. WESLEY J.R., MAHOUR H., WOOLEY M. - Multiple surgical problems

in patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Surgery*, 1980 ; 87 : 319-324.

LISTE DES FIGURES
ET
TABLEAUX

1. FIGURES

- Figure 1 - Aspect de vieillissement prématuré des extrémités associant une atrophie cutanée, une saillie tendineuse et une pigmentation en motte..... p 37
- Figure 2 - Dissection de l'artère rénale hilare droite..... p 37
- Figure 3 - Etude cutanée en microscopie électronique : irrégularités des fibres de collagène..... p 38
- Figure 4 - Etude cutanée en microscopie électronique : fibres élastiques épaissies..... p 38

2. TABLEAUX

- Tableau n°1 : Maladies héréditaires du tissu conjonctif et leurs principales manifestations..... p 59
- Tableau n°2 : Résumé de la distribution tissulaire des principaux types de collagènes..... p 63
- Tableau n°3 : Modes d'hérédité des formes d'Elhers-Danlos..... p 80

TABLE DES MATIERES

PLAN.....	p 11
INTRODUCTION.....	p 16
CHAPITRE I : CAS CLINIQUES.....	p 18
1. CAS CLINIQUE N°1.....	p 19
1.1. Antécédents.....	p 19
1.2. Histoire de la maladie.....	p 21
1.3. Examen clinique.....	p 21
1.4. Examens biologiques.....	p 23
1.5. Examens complémentaires.....	p 24
1.6. Evolution.....	p 24
1.7. Résultats des examens anatomopathologiques.....	p 27
2. CAS CLINIQUE N°2.....	p 39
2.1. Antécédents.....	p 39
2.2. Histoire de la maladie.....	p 40
2.3. Examen clinique.....	p 42
2.4. Examens biologiques.....	p 43
2.5. Examens complémentaires.....	p 45
2.6. Evolution.....	p 48
2.7. Résultats des examens anatomopathologiques.....	p 52

CHAPITRE II :	p 56
1. LES MALADIES HEREDITAIRES DU COLLAGENE ET DU TISSU ELASTIQUE	p 57
1.1. Introduction.....	p 57
2. STRUCTURE ET METABOLISME DU COLLAGENE ET DU TISSU ELASTIQUE	p 60
2.1. Les collagènes.....	p 60
2.2. Les types de collagènes.....	p 61
2.3. Les principales étapes de la synthèse et de la maturation du collagène.....	p 64
2.4. Le tissu élastique.....	p 66
2.5. Protéoglycanes et glycoprotéines de structures.....	p 68
2.6. Place du syndrome d'Elhers-Danlos dans une classification biochimique des maladies génétiques du collagène.....	p 68
3. SYNDROME D'ELHERS-DANLOS	p 70
3.1. Les formes d'E.D.S. cutané-articulaires « purs ».....	p 71
3.1.1. <i>Le type I (E.D.S. Gravis)</i>	<i>p 71</i>
3.1.2. <i>Le type II (E.D.S.type Mitis)</i>	<i>p 74</i>
3.1.3. <i>Le type V</i>	<i>p 74</i>

3.2. Les formes E.D.S. cutané-articulaires « compliqués ».....	p 74
3.2.1. <i>Le type IV vasculaire ou ecchymotique</i>	p 75
3.2.2. <i>Le type VI (oculo-scoliotique)</i>	p 75
3.2.3. <i>Le type VIII (périodontal)</i>	p 76
3.2.4. <i>Le type IX (avec cornes occipitales)</i>	p 76
3.2.5. <i>Le type X</i>	p 77
3.3. Les formes d'E.D.S. articulaires.....	p 77
3.3.1. <i>Le type III (forme hypermobile bénigne)</i>	p 77
3.3.2. <i>Le type VII (arthrochalasis multiplex)</i>	p 78
3.3.3. <i>Le type XI (instabilité articulaire familiale)</i>	p 78
3.4. La transmission génétique.....	p 78
3.5. Les causes moléculaires.....	p 81
3.5.1. <i>Les types I,II,III,et VIII</i>	p 81
3.5.2. <i>Le type IV</i>	p 82
3.5.3. <i>Le type VI</i>	p 82
3.5.4. <i>Le type VII</i>	p 83
3.5.5. <i>Le type IX</i>	p 84
3.5.6. <i>Le type V</i>	p 85
3.5.7. <i>Le type X</i>	p 85
3.6. Traitement.....	p 85

4. LE PSEUDOXANTHOME ELASTIQUE OU ELASTORRHEXIE SYSTEMATISEE.....	p 88
4.1. Historique.....	p 88
4.2. Physiopathologie.....	p 88
4.3. Anatomopathologie.....	p 89
4.4. Génétique.....	p 90
4.5. Les signes du pseudoxanthome.....	p 91
4.5.1. Les atteintes dermatologiques.....	p 91
4.5.2. Les atteintes oculaires.....	p 92
4.5.3. Les atteintes vasculaires.....	p 94
5. LE SYNDROME DE MARFAN.....	p 96
5.1. Anatomopathologie.....	p 97
5.2. Manifestations cliniques.....	p 98
5.3. Traitement.....	p 103
6. CUTIS LAXA.....	p 106
6.1. Anatomopathologie.....	p 106
6.2. Génétique - physiopathologie.....	p 107
6.3. Manifestations cliniques du Cutis Laxa.....	p 108
6.3.1. Dermatologiques.....	p 108
6.3.2. Pulmonaires.....	p 109
6.3.3. Cardio-vasculaires.....	p 109

6.3.4. Digestives.....	p 110
6.3.5. Autres manifestations.....	p 110
6.4. Diagnostic différentiel.....	p 110
6.5. Traitement.....	p 111
7. OSTEOGENESE IMPARFAITE	p 112
7.1. Anatomopathologie.....	p 112
7.2. Manifestations cliniques.....	p 113
7.3. Les différentes formes cliniques.....	p 116
7.3.1. Ostéogénèse imparfaite de type I.....	p 116
7.3.2. Ostéogénèse imparfaite de type II.....	p 116
7.3.3. Ostéogénèse imparfaite de type III.....	p 117
7.3.4. Ostéogénèse imparfaite de type IV.....	p 117
7.4. Traitement.....	p 117
DISCUSSION.....	p 120
CONCLUSION.....	p 125
BIBLIOGRAPHIE.....	p 127
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	p 142
- Figures.....	p 143
- Tableaux.....	p 143
TABLE DES MATIERES.....	p 146

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, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 23

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

SAUFFIER Laurent. - Dysplasies héréditaires du tissu conjonctif et manifestations rénales . A propos de deux cas. - 151 f. ; ill. ; tabl. ; (Thèse Med ; LIMOGES)

RESUME :

Le mode de révélation du syndrome d'Elhers-Danlos dans notre première observation est inhabituel. L'hypertension rénovasculaire n'est que rarement présente dans cette maladie.

Dans la seconde observation, le diagnostic de pseudoxanthome élastique est établi sur les anomalies cutanées et vasculaires et sur l'étude histologique de la peau.

Les dysplasies héréditaires du tissu conjonctif sont parmi les plus fréquentes des maladies génétiques.

Le syndrome d'Elhers-Danlos, le pseudoxanthome élastique, le syndrome de Marfan, le Cutis laxa et l'ostéogénèse imparfaite présentent les manifestations les plus générales.

Les atteintes vasculaires, au cours de ces maladies, sont fréquentes, souvent méconnues et responsables de nombreuses complications comme le soulignent les deux observations exposées dans ce travail.

MOTS CLEFS :

Artère rénale

Dissection

Elhers-Danlos

Pseudoxanthome élastique

HTA rénovasculaire

Tissu conjonctif

Dysplasie

Collagène