

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2008

THESE N° 3 111 14

**MALADIE DE WALDMANN AVEC COLOBOME RETINIEN
FAMILIAL :
L'ASSOCIATION PEUT-ELLE ETRE FORTUITE ?
A propos d'un cas avec revue de la littérature.**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 1° avril 2008

Par

Noëlle CARDINAUD

Née le 23 juin 1978 à Bordeaux



EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur SAUTEREAU
Monsieur le Professeur ADENIS
Monsieur le Professeur WEINBRECK
Madame le Professeur YARDIN
Monsieur le Docteur REGOUBY
Monsieur le Docteur ROBERT

Président
Juge
Juge
Juge
Membre invité
Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel
ADENIS Jean-Paul * (C.S)
ALAIN Sophie
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)
ARNAUD Jean-Paul (C.S)
AUBARD Yves (C.S)
BEDANE Christophe (C.S)
BERTIN Philippe FF (C.S)
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)
BONNAUD François (C.S)
BONNETBLANC Jean-Marie
BORDESSOULE Dominique (C.S)
CHARISSOUX Jean-Louis
CLAVERE Pierre (C.S)
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)
COGNE Michel (C.S)
COLOMBEAU Pierre
CORNU Elisabeth
COURATIER Philippe
DANTOINE Thierry
DARDE Marie-Laure (C.S)
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)
DENIS François (C.S)
DESCOTTES Bernard (C.S)
DESSPORT Jean-Claude
DUDOGNON Pierre (Sur 31/08/2009)
DUMAS Jean-Philippe (C.S)
DUMONT Daniel (C.S)
FEISS Pierre (C.S)
FEUILLARD Jean (C.S)
GAINANT Alain (C.S)
GAROUX Roger (C.S)
GASTINNE Hervé (C.S)
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile
LABROUSSE François (C.S)
LACROIX Philippe
LASKAR Marc (C.S)
LIENHARDT-ROUSSIE Anne
MABIT Christian
MARQUET Pierre

PHYSIOLOGIE
OPHTALMOLOGIE
BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
NEPHROLOGIE
MEDECINE INTERNE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
THERAPEUTIQUE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
PNEUMOLOGIE
DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
RADIOTHERAPIE
PSYCHIATRIE ADULTES
IMMUNOLOGIE
UROLOGIE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
NEUROLOGIE
GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
PEDIATRIE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
CHIRURGIE DIGESTIVE
NUTRITION
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
UROLOGIE
MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
HEMATOLOGIE
CHIRURGIE DIGESTIVE
PEDOPSYCHIATRIE
REANIMATION MEDICALE
IMMUNOLOGIE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
MEDECINE VASCULAIRE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
PEDIATRIE
ANATOMIE
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel
MAUBON Antoine (C.S)
MELLONI Boris
MERLE Louis (C.S)
MONTEIL Jacques
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard (Surnombre 31/08/2008)
PIVA Claude (Surnombre 31/08/2008)
PLOY Marie-Cécile
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (Surnombre 31/08/2010)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis (C.S)
SAUVAGE Jean-Pierre
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)
YARDIN Catherine (C.S)

CHIRURGIE DIGESTIVE
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
 PNEUMOLOGIE
 PHARMACOLOGIE
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
 GASTRO ENTEROLOGIE, HEPATHOLOGIE
 MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES
 CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	Parasitologie et Mycologie
ANTONINI Marie-Thérèse (CS)	Physiologie
BOUTEILLE Bernard	Parasitologie - Mycologie
CHABLE Hélène	Biochimie et Biologie Moléculaire
DAVIET Jean-Christophe	Médecine physique et réadaptation
DRUET-CABANAC Michel	Médecine et Santé au Travail
DURAND-FONTANIER Sylvaine	Anatomie – Chirurgie Digestive
ESCLAIRE Françoise	Biologie Cellulaire
JULIA Annie	Hématologie
LE GUYADER Alexandre	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
MOUNIER Marcelle	Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
PETIT Barbara	Anatomie et cytologie pathologiques
PICARD Nicolas	Pharmacologie Fondamentale
QUELVEN-BERTIN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
RONDELAUD Daniel	Cytologie et Histologie
TERRO Faraj	Biologie Cellulaire
VERGNE-SALLE Pascale	Thérapeutique
VINCENT François	Physiologie

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	Anglais
-----------------------	---------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel	Médecine générale
BUISSON Jean-Gabriel	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie	Médecine Générale
PREVOST Martine	Médecine Générale

A Monsieur le Professeur Denis SAUTEREAU
Professeur des Universités d'Hépatogastro-Entérologie
Praticien hospitalier
Chef de service

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse.
Recevez l'assurance de ma gratitude et l'expression de mon profond respect.*

A Monsieur le Professeur Jean-Paul ADENIS
Professeur des Universités d'Ophtalmologie
Ophtalmologiste des hôpitaux
Chef de service

*Vous nous faites l'honneur de siéger parmi les membres de notre jury de thèse.
Je vous remercie et vous prie de croire à l'expression de mes sentiments
respectueux et reconnaissants.*

A Monsieur le Professeur Pierre WEINBRECK
Professeur des Universités de Maladies Infectieuses
Médecin des hôpitaux
Chef de service

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites de juger ce travail.
Recevez l'expression de ma respectueuse gratitude.*

A Madame le Professeur Catherine YARDIN
Professeur des Universités de Cytologie et d'Histologie
Praticien hospitalier
Chef de service

*Vous nous faites l'honneur de votre présence au sein de ce jury.
Recevez nos remerciements et notre profond respect.*

A mon Directeur de thèse,

A Monsieur le Docteur Yves REGOUBY

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail et je vous suis très reconnaissante de votre aide et de vos conseils judicieux.

Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma gratitude.

A Monsieur le Docteur Pierre-Yves ROBERT

Je vous remercie pour votre gentillesse, votre disponibilité, votre avis spécialisé ainsi que pour votre aide à la réalisation de l'enquête et à l'élaboration iconographique de cette thèse.

Veillez trouver ici l'assurance de ma sincère reconnaissance et de ma profonde estime.

Remerciements particuliers :

A Monsieur le Docteur Eric LIOZON, praticien hospitalier au CHRU de Limoges, pour sa participation à la constitution du dossier clinique.

A Madame le Docteur Barbara PETIT, maître de conférence dans le service d'Anatomie Pathologique au CHRU de Limoges, pour sa contribution à la conception iconographique de cette thèse.

A l'ensemble du personnel de la bibliothèque universitaire de Limoges, pour son assistance pour les recherches bibliographiques.

A toute la famille V., qui avec beaucoup de gentillesse et de disponibilité, a participé à notre enquête.

A l'ensemble du service de Médecine Interne du CHU de Brive, avec qui j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler tant dans le cadre de la thèse que dans celui de mon stage d'interne.

A tous les Maîtres qui m'ont enseigné des petites classes à la faculté.

A François, pour partager ma vie,

A mes parents, toujours présents, qui m'ont soutenue tout au long de mes études,

A mes grand-parents, partis trop tôt,

A toute ma famille,

A mes amis, qui sont un soutien de tous les instants.

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	14
---------------------------	----

<u>PREMIERE PARTIE : PRESENTATION DU CAS CLINIQUE</u>	17
---	----

<u>I/ Histoire de la maladie</u>	18
1°) Motif d'hospitalisation.....	18
2°) Antécédents.....	18
3°) Habitus, mode de vie.....	19
4°) Traitement habituel.....	19
5°) Histoire de la maladie.....	19

<u>II/ Explorations</u>	20
1°) Hospitalisation dans le service de Médecine Interne au CH de Brive du 13 au 23 décembre 2005 : découverte d'une entéropathie exsudative.....	20
2°) Nouvelle hospitalisation dans le service de Médecine Interne de Brive pour la réalisation d'examens radiologiques et endoscopiques du 9 au 11 janvier 2006.....	22
3°) Hospitalisation dans le service de Médecine Interne A au CHRU de Limoges du 1° au 3 février 2006 : mise en évidence des lymphangiectasies.....	23
4°) Exploration par vidéocapsule endoscopie : confirmation du diagnostic de maladie de Waldmann.....	26
5°) Bilan ophtalmique.....	27
6°) Enquête génétique.....	29
7°) Traitement et évolution.....	32

<u>DEUXIEME PARTIE : LYMPHANGIECTASIE INTESTINALE PRIMITIVE</u>	33
---	----

<u>I/ Historique de la maladie de Waldmann</u>	34
--	----

<u>II/ Les gastroentéropathies exsudatives</u>	35
1°) Rappels histologiques et physiologiques du système lymphatique intestinal.....	35
2°) Pertes physiologiques digestives des protéines.....	40
3°) Mécanismes des pertes digestives accrues des protéines et étiologies des gastroentéropathies exsudatives.....	40
4°) Conséquences physiopathologiques des lymphangiectasies.....	43
<u>III/ Données épidémiologiques</u>	47
<u>IV/ Les signes cliniques</u>	48
1°) Les oedèmes.....	48
a) Les oedèmes d'origine hypoprotidique.....	48
b) Les lymphoedèmes.....	49
2°) Les troubles digestifs.....	50
3°) Le syndrome carentiel.....	50
4°) Le retard de croissance.....	51
5°) Les infections intercurrentes.....	51
<u>V/ Les signes biologiques</u>	51
1°) L'hypoprotidémie.....	52
2°) L'hémogramme.....	53
3°) L'hypolipémie.....	55
4°) Les sels minéraux.....	55
5°) Les vitamines liposolubles.....	55
6°) La stéatorrhée.....	56
<u>VI/ Mise en évidence des fuites protéiques d'origine digestive</u>	56
1°) Les marqueurs isotopiques.....	57
2°) La clairance de l'alpha-1-antitrypsine.....	58
<u>VII/ Les examens radiologiques</u>	60
1°) Les radiographies standards.....	60
2°) Le transit du grêle.....	60
3°) La lymphographie bi-pédieuse.....	61
4°) L'échographie abdominale.....	62
5°) La tomodensitométrie abdominale	62
6°) Les examens radio-isotopiques.....	63
7°) L'artériographie coelio-mésentérique.....	63

<u>VIII/ Endoscopie</u>	64
1°) La fibroscopie oeso-gastro-duodénale.....	64
2°) La coloscopie.....	64
3°) La laparoscopie exploratrice.....	65
4°) La vidéocapsule endoscopie.....	65
<u>IX/ Histologie</u>	66
1°) La microscopie optique.....	67
2°) La microscopie électronique	68
3°) L'étude histochimique.....	68
<u>X/ Génétique et association à d'autres pathologies</u>	69
1°) Les formes familiales.....	69
2°) Cas particulier de la grossesse.....	70
3°) L'association à d'autres pathologies.....	71
<u>XI/ Les mesures thérapeutiques</u>	73
1°) Les mesures diététiques.....	74
2°) Les mesures symptomatiques.....	76
3°) Le traitement par octréotide.....	77
4°) Le traitement par antiplasmine.....	79
5°) Les corticoïdes.....	80
6°) Le traitement chirurgical.....	80
<u>XII/ L'évolution et le pronostic</u>	81

TROISIEME PARTIE : LES COLOBOMES OCULAIRES.....82

<u>I/ Généralités</u>	83
1°) Rappels d'embryologie.....	83
2°) Les différentes formes cliniques.....	87
a) Le colobome de l'iris.....	87
b) Le colobome du corps ciliaire.....	88
c) Le colobome du cristallin.....	88
d) Le colobome chorio-rétinien.....	88
e) Le colobome du nerf optique.....	89
f) Les colobomes palpébraux.....	90
3°) Les complications.....	91

II/ Les étiologies	92
1°) L'origine génétique des colobomes.....	92
a) Le colobome isolé.....	92
b) Les colobomes entrant dans un cadre malformatif héréditaire.....	92
α) Lié à l'X.....	92
β) Lié aux autosomes.....	94
c) Colobomes associés à des phacomatoses	99
d) Colobomes s'intégrant dans des syndromes congénitaux d'origine imparfaitement connue	100
e) Les colobomes associés à des anomalies chromosomiques...101	
2°) Les causes tératogènes.....	103
a) L'origine infectieuse.....	103
b) Les intoxications.....	104
3°) Les étiologies imparfaitement connues.....	104
a) Le syndrome de Rubinsteins-Taybi.....	104
b) Le syndrome du naevus de Jadassohn.....	104
c) Le COACH syndrome.....	105

III/ Génétique moléculaire : identification et localisation des gènes responsables de maladies oculaires impliquant les colobomes	105
1°) Le gène PAX 1.....	105
2°) Le gène PAX 2.....	106
3°) Le gène PAX 3.....	106
4°) Le gène PAX 6.....	107
5°) Le gène TCOF 1.....	108
6°) Le gène SIX 3.....	108
7°) Le gène CHD 7.....	108
8°) Les gènes FGF 3 et FADD.....	108
9°) Le gène LHX 2.....	109
10°) Le gène PROX 1.....	109
11°) Le gène CHX 10.....	109
12°) Le gène GDF 6.....	109
13°) Le gène SHH.....	110

QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION.....111

I/ Diagnostic de la Maladie de Waldmann.....112

- 1°) Fréquence.....112
- 2°) Histoire de la maladie.....112
- 3°) Maladie de Waldmann et génétique.....113
- 4°) Les signes cliniques.....113
- 5°) Les examens complémentaires.....114
 - a) Les signes biologiques.....114
 - b) Les examens endoscopiques.....115
- 6°) Les principaux diagnostics différentiels.....116

II/ Prise en charge thérapeutique et évolution.....117

- 1°) Le régime alimentaire.....117
- 2°) Les mesures symptomatiques.....118
- 3°) Les autres mesures en cours d'évaluation.....119
- 4°) Les mesures chirurgicales.....120
- 5°) L'évolution.....120

III/ L'association avec le colobome.....121

- 1°) Leurs particularités.....121
 - a) Leur caractère congénital.....121
 - b) Leur caractère héréditaire.....121
- 2°) Leur traitement et les conséquences de leur association.....123

CONCLUSION.....124

BIBLIOGRAPHIE.....126

SERMENT D' HIPPOCRATE.....138

LISTE DES ANNEXES

- **Annexe 1** : Lymphangiectasies duodénales vues en fibroscopie digestive chez Mme V.
- **Annexe 2** : Biopsie duodénale réalisée chez notre patiente par fibroscopie digestive.
- **Annexe 3** : Images rapportées par la vidéocapsule endoscopie mettant en évidence des lymphangiectasies du bulbe duodéal jusqu'au jéjunum.
- **Annexe 4** : Photo représentant l'oeil droit de Mme V., montrant la microphthalmie.
- **Annexe 5** : Fond oeil représentant le colobome rétinien.
- **Annexe 6** : Arbre généalogique de la famille V.
- **Annexe 7** : Schéma d'une villosité intestinale avec ses deux systèmes de drainage.
- **Annexe 8** : Les deux systèmes de drainage de l'absorption intestinale.
- **Annexe 9** : L'intestin en microscopie optique : coupes longitudinales.
- **Annexe 10** : Villosité intestinale en microscopie optique.
- **Annexe 11** : Les principales causes de GEE.
- **Annexe 12** : Causes des lymphangiectasies intestinales.
- **Annexe 13** : Arbre décisionnel pour le diagnostic positif d'une GEE.
- **Annexe 14** : Arbre décisionnel. Diagnostic étiologique devant une GEE.
- **Annexe 15** : Principales pathologies associées à la maladie de Waldmann.

- **Annexe 16** : Principes du régime sans graisses strict.
- **Annexe 17** : Formation des vésicules optiques primitives.
- **Annexe 18** : Crêtes neurales et mésoblaste d'un embryon humain vers le 19^e jour.
- **Annexe 19** : Apparition des ébauches oculaires.
- **Annexe 20** : Colobome de l'iris.
- **Annexe 21** : Autres gènes impliqués dans le développement de l'oeil.

ABREVIATIONS ET SIGLES

ADN : Acide désoxyribonucléique
CHRU : Centre hospitalier régional universitaire
CRP : Protéine C réactive
C3 : Complément 3
EBV : Virus d'Epstein Barr
FOGD : Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
GEE : Gastroentéropathie exsudative
HDL : Lipoprotéines de forte densité
HES : Hématéine-éosine-safran
HTLV1 : Virus de la leucémie lymphoblastique T de l'adulte
Ig : Immunoglobuline
LDL : Lipoprotéines de faible densité
NaCl : Chlorure de sodium
PAS : Acide Périodique Schiff
TDM : Tomodensitométrie
TP : Taux de prothrombine
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

La maladie de Waldmann ou lymphangiectasie intestinale primitive est une affection congénitale rare, responsable d'une entéropathie exsudative par hypoplasie des canaux lymphatiques de la paroi intestinale. Elle réalise une obstruction au flux lymphatique avec une augmentation de la pression lymphatique intestinale. Il en résulte une dilatation des canaux lymphatiques avec rupture de ces canaux dilatés dans la lumière du tube digestif et occasionnellement dans les cavités séreuses, libérant massivement de la lymphe riche en protéines.

Cette affection s'exprime en général dans l'enfance, avec d'exceptionnels diagnostics anténataux et de rares révélations tardives. Il existe quelques formes familiales à transmission autosomique dominante. Le gène et le chromosome responsables ne sont pas encore identifiés, et à fortiori, le locus.

Le tableau clinique est très hétérogène et la sévérité de la pathologie semble variable selon l'extension de l'atteinte digestive. Le syndrome oedémateux caractérisé par les lymphoedèmes et les oedèmes hypoprotidiques paraît être la manifestation la plus fréquemment relevée, suivie par les troubles digestifs à type de diarrhée chronique. Parfois la symptomatologie est plus marquée, et s'ajoute un syndrome carenciel ou un retard staturo-pondéral pour les plus jeunes malades.

L'hypoprotidémie, l'hypoalbuminémie, l'hypogammaglobulinémie et la lymphopénie sont le reflet de la perte excessive de lymphe enrichie en protéines dans la lumière digestive. La perte protéique est mise en évidence par l'augmentation de la clairance de l'alpha-1-antitrypsine.

Le diagnostic de maladie de Waldmann repose sur la visualisation des lymphatiques dilatés et sur l'étude histologique des biopsies étagées qui confirment la présence de lymphangiectasies intestinales, après avoir affirmé le caractère primitif de l'affection par les examens radiologiques.

Les mesures thérapeutiques sont réduites, le plus souvent médicales et symptomatiques. La prise en charge diététique a modifié l'évolution de la maladie et de nouvelles molécules semblent très prometteuses. Son pronostic paraît lié aux perturbations immunologiques qu'elle entraîne, plus particulièrement aux complications hématologiques malignes, ou infectieuses, susceptibles d'aggraver l'évolution clinique.

Bien qu'il n'existe que très peu de cas décrits dans le monde, la maladie de Waldmann s'associe à des pathologies nombreuses et diverses : génétiques, d'ordre général, ou auto-immunes.

Le colobome oculaire est une malformation congénitale due à un défaut de fermeture de la fente embryonnaire qui peut toucher toutes les structures de l'oeil. Il peut s'exprimer de façon isolée, ou s'intégrer dans des syndromes malformatifs complexes plus ou moins connus avec des atteintes systémiques. Les gènes impliqués ne sont pas encore tous identifiés.

Nous rapportons une observation d'une patiente atteinte d'une maladie de Waldmann à révélation tardive et de colobome rétinien familial. L'association de ces deux pathologies congénitales n'a jamais été encore exposée dans la littérature.

Dans une première partie, nous proposons de retracer l'histoire de cette patiente et du diagnostic de maladie de Waldmann. Ensuite, dans une deuxième et troisième partie, à partir d'une revue de la littérature, nous nous appliquons à l'étude des gastroentéropathies exsudatives et plus spécifiquement aux lymphangiectasies intestinales primitives, puis aux colobomes oculaires ainsi qu'aux gènes responsables des différents syndromes. Enfin, dans une dernière partie, nous discutons des particularités de cette association.

PREMIERE PARTIE :

PRESENTATION DU CAS CLINIQUE

I/ Histoire de la maladie

C'est au cours de notre stage d'internat en Médecine Interne à l'hôpital de Brive que nous avons rencontré notre patiente atteinte d'une lymphangiectasie intestinale primitive de révélation tardive associée à un colobome rétinien. Nous rapportons son histoire dans notre étude.

1°) Motif d'hospitalisation

Mme Jeanne V., âgée alors de 71 ans, a été adressée par son médecin traitant en décembre 2005 au service de Médecine Interne de Brive pour l'exploration d'une hypoprotidémie majeure. En effet, au niveau biologique on retrouvait une hypoprotidémie à 41g/L, avec une hypoalbuminémie à 21,3g/L et une hypogammaglobulinémie à 4,1g/L sans protéinurie.

2°) Antécédents

* Médicaux :

- Sur le plan ophtalmologique, il existe une microphthalmie bilatérale associée à un colobome rétinien géant, un nystagmus et un strabisme présent depuis la naissance. On retrouve de plus une cataracte.
- Une surdité droite également depuis l'enfance du côté oculaire le plus atteint.
- Un diabète non insulino-dépendant depuis 1980, actuellement bien équilibré.
- Une polyneuropathie des membres inférieurs depuis 1992.
- Un lymphoedème des membres inférieurs qui évolue depuis 1992, c'est à dire depuis l'âge de 59 ans et un lymphoedème du membre supérieur gauche depuis 1998 obligeant au port d'une contention grade IV.
- Une tachycardie paroxystique supraventriculaire.
- Des lésions pré-épithéliomateuses de type Bowen, surveillées et brûlées à l'azote liquide depuis plusieurs années.
- Deux érysipèles du membre inférieur droit sur trois ans.

* Chirurgicaux :

- Une appendicectomie dans l'enfance.
- Un syndrome sub-occlusif en 2001.
- Une cholécystectomie en 2003.

*** Obstétricaux et gynécologiques :**

- Quatre enfants dont une naissance avec césarienne.
- Une fausse couche.

*** Familiaux :**

- La patiente a transmis le colobome à trois de ses enfants et à une de ses petites filles. Sa mère et l'un de ses frères avaient des troubles oculaires non identifiés.
- Sa sœur, décédée en 2002 d'une probable occlusion intestinale, était porteuse d'un lymphoedème.

3°) Habitus, mode de vie

Mme Jeanne V. vit avec l'une de ses filles.

C'est une ancienne femme de ménage. Elle bénéficie de séances de kinésithérapie à type de drainage manuel trois fois par semaine.

4°) Traitement habituel

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------------|
| - DAONIL 5 mg : 1.1.1 | - ISOPTINE 120 mg : 1.0.1 |
| - GLUCOPHAGE 850 mg : 0.0.1 | - TEMGESIC 0,2 mg : 1.0.1 |
| - GLUCOR 50 mg : 1.1.1 | - CODOLIPRANE : 1 cp par 6 heures |
| - SECTRAL 200 mg : ½.0.0 | - CACIT D3 : 0.1.1 |
| - LASILIX 40 mg : 1.0.0 | - TARDYFERON : 1.0.1 |
| - LECTIL 16 mg : 1.0.0 | - ENDOTHELON 150 mg : 2.0.2 |
| - PLAVIX : 1.0.0 | - CERVOXAN 60 mg : 1.0.1 |

5°) Histoire de la maladie

Mme V. Jeanne souffre d'un lymphoedème des membres inférieurs depuis 1992 qui s'est porté au membre supérieur gauche en 1998. Ce dernier a été exploré par des radiologies et un doppler qui se sont avérés normaux.

Au cours d'une hospitalisation en clinique à Brive en 2001 pour suspicion d'occlusion intestinale, il a été découvert une hypoprotidémie à 48 g/L.

Dans le cadre du bilan abdominal, un scanner a été réalisé et mettait en évidence une dilatation des voies biliaires extra-hépatiques, une lithiase vésiculaire et une ascite périhépatique et périsplénique.

II/ Explorations

1°) Hospitalisation dans le service de Médecine Interne au CH de Brive du 13 au 23 décembre 2005 : découverte d'une entéropathie exsudative

A l'examen clinique d'entrée, on retrouve une patiente en bon état général, avec un poids de 70 kg pour une taille de 155 cm. Elle présente un lymphoedème des deux membres inférieurs et du membre supérieur gauche qui prennent le godet.

Il n'y a pas d'adénopathies palpables.

Sur le plan cardiovasculaire, les bruits du coeur sont réguliers, il n'y a pas de souffle, pas de signes évocateurs de cardiopathie droite ou gauche; les pouls distaux au niveau des membres inférieurs ne sont pas perçus à cause de l'oedème.

La patiente ne présente aucun trouble digestif, pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie.

Sur le plan neurologique, Mme V. Jeanne décrit des douleurs des deux membres inférieurs à type de piqûre en rapport avec sa polynévrite.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Aux examens biologiques d'entrée, on a constaté :

- une numération formule sanguine normale; en particulier, pas de lymphopénie, pas d'hémodilution;
- une hémostasie normale;
- la vitesse de sédimentation et la CRP normales éliminant un problème inflammatoire;
- à l'électrophorèse des protéines, une hypoprotidémie sévère à 36 g/L (normale entre 62 et 78 g/L) avec une hypoalbuminémie 19,5 g/L (normale entre 40 et 47 g/L), associées à une hypogammaglobulinémie globale à 3,5 g/L (normale entre 8 et 13,5 g/L) essentiellement à cause des Ig G abaissées à 3,07g/L (normale entre 8 et 17 g/L) et des Ig M à 0,32 g/L (normale entre 0,60 et 3,70 g/L), avec une préalbumine normale;

- une glycémie à jeun augmentée à 7,7 mmol/L;
- au ionogramme sanguin, une hypocalcémie à 2,02 mmol/L (normale entre 2,10 et 2,50 mmol/L) qui remonte à 2,55 mmol/L une fois corrigée par l'albumine avec un calcium ionisé à 1,25 mmol/L; le phosphore et le magnésium sont normaux;
- au bilan ferrique, une hypoferritinémie à 8 ng/mL (normale entre 15 et 150ng/mL);
- au bilan lipidique, les triglycérides sont abaissés à 0,44 g/L (normale inférieure à 1,50 g/L) et le cholestérol total diminué à 1,51 g/L;
- une carence en 25 hydroxy-vitamine D avec un résultat inférieur à 7 mg/L (normale entre 20 et 60mg/L);
- les dosages en vitamines B12 (347 ng/L) et en folates sériques (675 ng/L) sont normaux;
- le test au D-xylose est normal;
- les anticorps anti-endomysium, les anticorps anti-gliadine sont normaux permettant d'éliminer une maladie Coeliaque;
- un bilan thyroïdien normal;
- un bilan hépatique normal et donc pas d'insuffisance hépato-cellulaire;
- une cryoglobulinémie négative;
- la créatininémie est normale, la protéinurie des 24 heures est nulle (et notamment pas de protéinurie de Bence Jones) nous permettant d'éliminer une fuite protéique urinaire.

La **clairance digestive de l'alpha-1-antitrypsine** pratiquée sur trois jours et contrôlée à deux reprises, est augmentée à 24,28 mL/24h (pour une normale entre 5 et 10 mL/24h).

Les bilans biologiques sanguins n'ont pas mis en évidence de gros signes de malabsorption, et l'augmentation de la clairance fécale de l'alpha-1-antitrypsine affirme la fuite protidique par gastroentéropathie exsudative.

L'électrocardiogramme était normal.

L'échographie cardiaque retrouvait seulement une insuffisance mitrale et une insuffisance aortique de grade I, excluant une cardiopathie droite.

La radiographie thoracique mettait en évidence un comblement du cul de sac pleural gauche.

A **l'échographie abdominale**, il a été retrouvé un petit épanchement pleural droit avec une petite image hypoéchogène de 1,6 cm de grand axe à la face antéro-latérale droite de la vessie, à explorer par une tomодensitométrie.

2°) Nouvelle hospitalisation dans le service de Médecine Interne de Brive du 9 au 11 janvier 2006 pour la réalisation d'examen radiologiques et endoscopiques

Nous avons poursuivi le bilan par la réalisation d'un **scanner abdomino-pelvien** qui a mis en évidence un épanchement péritonéal et pleural, avec un épaississement de l'intestin grêle, une petite lésion focale hépatique gauche pouvant correspondre à un angiome, une hypertrophie surrénalienne ainsi qu'un oedème diffus du tissu cellulo-adipeux sous-cutané. Le foie et la rate sont de taille normale. Il n'existe pas d'adénopathies profondes ni de masse suspecte.

La patiente a bénéficié d'une **fibroscopie oeso-gastro-duodénale** montrant un aspect du duodénum qui pourrait correspondre à des lymphangiectasies mais les biopsies au niveau de D2 ont été négatives.

La **coloscopie** a permis la résection de deux polypes mais elle a été incomplète. Sur le plan anatomopathologique, le polype du colon transverse est un adénome simple, les biopsies du colon transverse ne montrent pas de lymphangiectasie mais une muqueuse normale, les biopsies du colon gauche mettent en évidence quelques lymphatiques légèrement dilatés, et le polype de la charnière rectosigmoïdienne est un polype vilieux avec distension autant des capillaires sanguins que des capillaires lymphatiques.

Les différents résultats des examens réalisés suggèrent donc une gastroentéropathie exsudative avec, pour étiologie, une probable maladie de Waldmann.

3°) Hospitalisation dans le service de Médecine Interne A au CHRU de Limoges du 1er au 3 février 2006 : mise en évidence des lymphangiectasies

Mme V. Jeanne a été hospitalisée au CHRU de Limoges pour approfondir le bilan et confirmer le diagnostic déjà évoqué.

De nouveaux prélèvements biologiques réalisés ont retrouvé :

- une absence de syndrome inflammatoire;
- aucune anomalie de l'hémogramme et en particulier de lymphopénie (lymphocytes à 1470/mm³);
- pas de baisse du TP qui est à 97 %;
- aucune perturbation hépatique ni rénale;
- un ionogramme sanguin normal et donc pas d'hypocalcémie;
- par contre un taux de protides diminué à 43 g/L avec une albumine à 20,7g/L associés à une hypogammaglobulinémie globale à 4,4 g/L avec des Ig G diminuées à 3,94 g/L et des Ig M à 0,38 g/L;
- un cholestérol total à 1,7 g/L, le LDL-cholestérol à 0,88 g/L et le HDL-cholestérol très satisfaisant à 0,7 g/L;
- une ferritine basse à 19 ng/mL (mais la transferrine n'est pas effondrée, elle est à 2,02 g/L avec un coefficient de saturation à 0,36);
- un test au D-xylose discrètement abaissé à 15 % de la quantité absorbée (valeur normale à 22 %);
- une stéatorrhée légèrement augmentée, avec une valeur de 8,9g/24h (pour une normale inférieure à 6g/24h);
- une absence d' auto-immunité de type maladie Coeliaque.

La biologie est bel et bien en faveur d'une entéropathie exsudative avec une composante modérée de malabsorption (la stéatorrhée et le test au D-xylose sont un peu pathologiques).

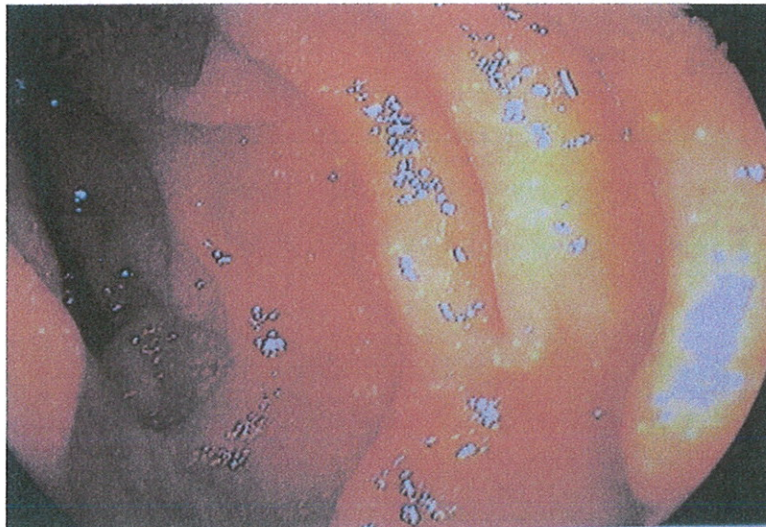
Egalement, une **nouvelle échographie abdominale** a été faite et mettait en évidence un petit épanchement pleural bilatéral.

La deuxième **fibroscopie oeso-gastro-duodénale** retrouvait des images de petites ectasies blanchâtres en D1, D2, D3, correspondant à des lymphangiectasies diffuses, et montrant des localisations exclusivement au niveau de la muqueuse avec respect de la sous-muqueuse et du chorion. Par ailleurs, il n'existe aucun argument anatomopathologique en faveur d'une maladie de Whipple ou d'un lymphome, y compris aux colorations HES et PAS. Il n'y a pas non plus d'atrophie villositaire et donc de composante de maladie Coeliaque.

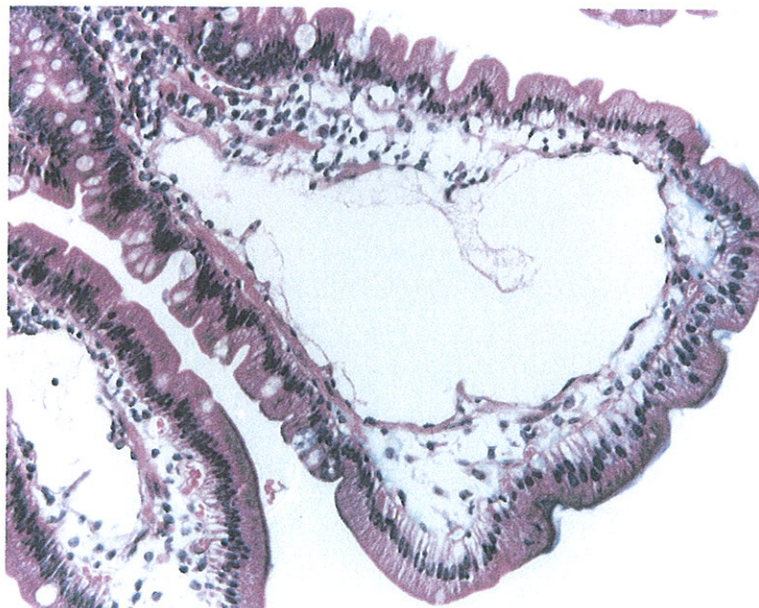
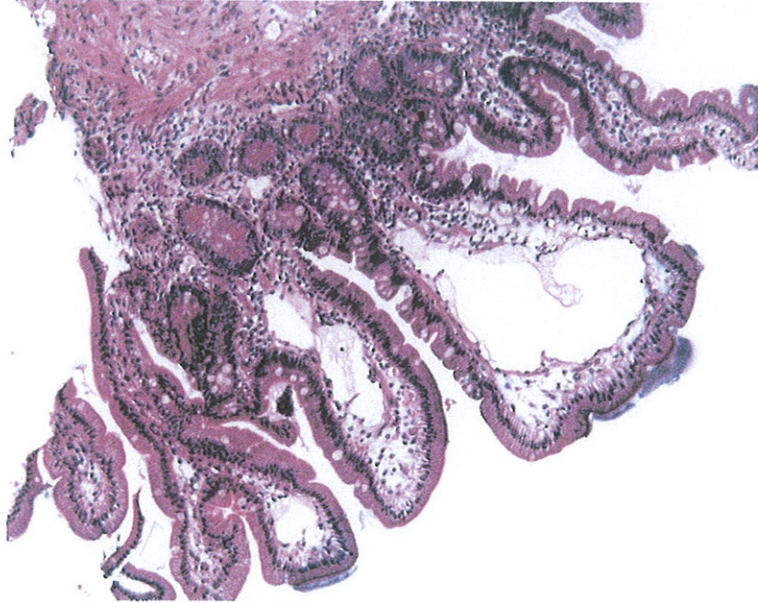
Il est également retrouvé un aspect de gastrite par reflux biliaire.

Annexe 1 : Lymphangiectasies duodénales vues en fibroscopie digestive chez Mme V.

(Dr Anne Le Sidaner, service d'Hépatogastro-entérologie du Pr Sautereau)



Annexe 2 : Biopsie duodénale réalisée chez notre patiente par fibroscopie digestive. Vue en microscopie optique de lymphatiques dilatés dans la muqueuse, donnant un aspect typique de villosités en massue (pas d'atrophie).
(Service d'Anatomie Pathologique du Pr Labrousse)

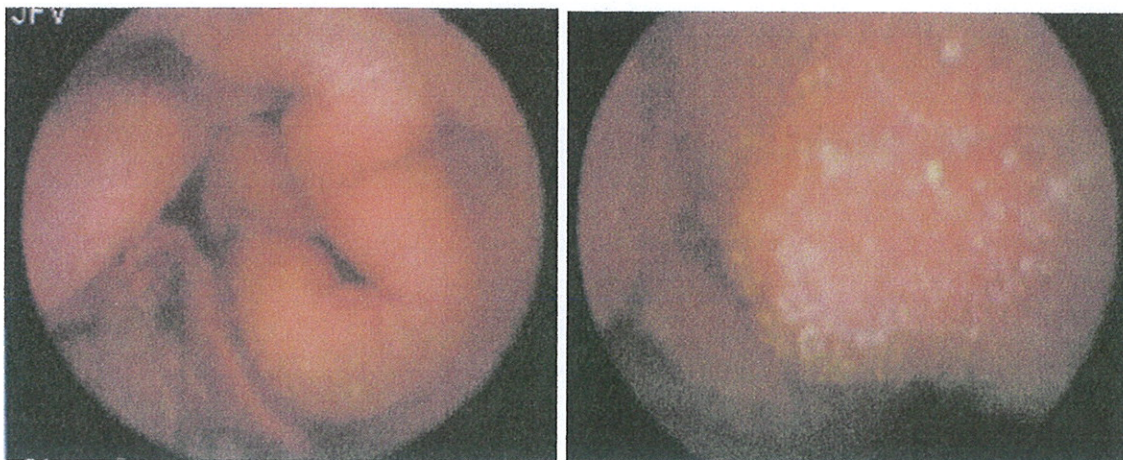


Après la mise en évidence de ces lymphangiectasies duodénales, une maladie de Waldmann d'expression tardive s'avère de plus en plus probable, que nous avons documentée par la réalisation d'une vidéocapsule endoscopie.

4°) Exploration par vidéocapsule endoscopie : confirmation du diagnostic de Maladie de Waldmann

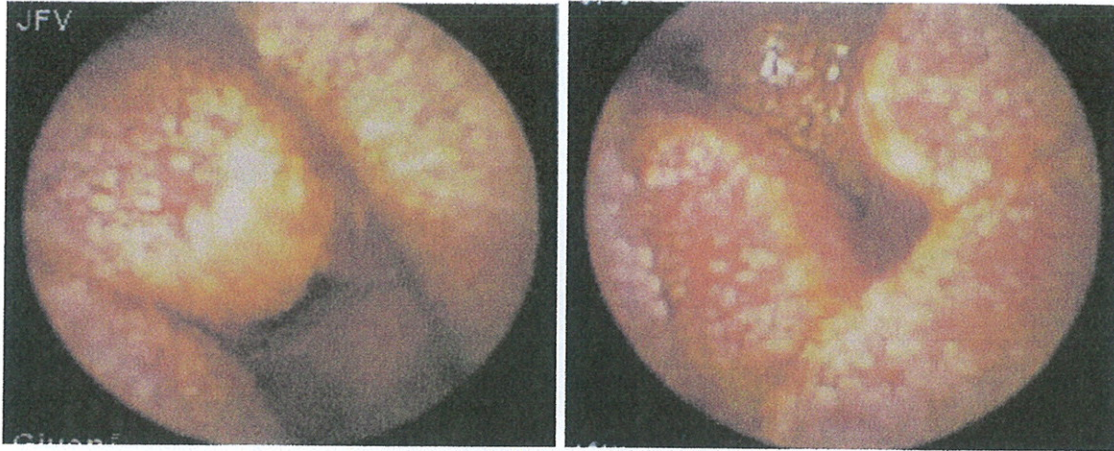
La vidéocapsule endoscopie confirme l'existence de lymphangiectasies diffuses prédominantes au niveau du duodénum et du jéjunum avec des anses épaissies, des lymphangiectasies majeures assez typiques. Cet aspect va en s'atténuant à partir de 2h30 d'enregistrement, disparaissant à 3h30, mais il persiste malgré tout des villosités longues sur l'ensemble du grêle. Malheureusement, il semble s'agir d'une forme diffuse qui ne peut donc être accessible à un geste chirurgical.

Annexe 3 : Images rapportées par la vidéocapsule endoscopie mettant en évidence des lymphangiectasies du bulbe duodénal jusqu'au jéjunum chez Mme V. (Dr Anne Le Sidaner, service d'Hépatogastro-entérologie du Pr Sautereau)

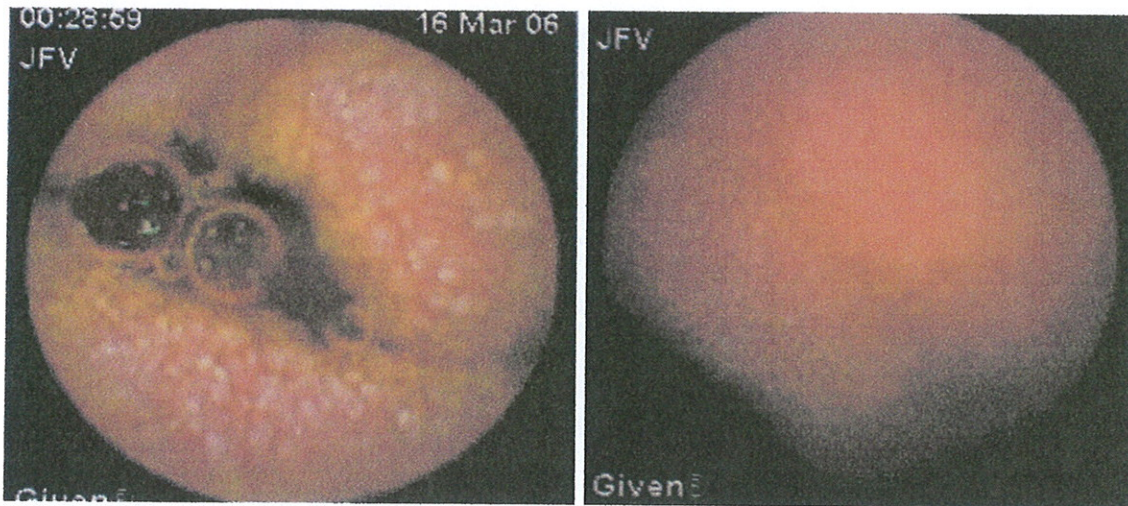


Première image duodénale.
Lymphangiectasies.

Oedème muqueux.
Lymphangiectasies diffuses.



Lymphangiectasies.



Lymphangiectasies.

Lymphangiectasies jéjunales.

5°) Bilan ophtalmique

A l'examen ophtalmique, on distingue un nystagmus rendant l'examen difficile, une microphthalmie, un colobome rétinien caractérisé par une zone d'atrophie dans la partie inférieure de la rétine, tous les trois bilatéraux.

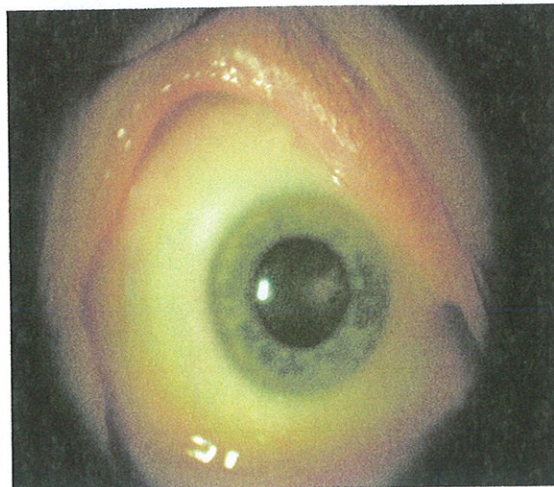
Au fond d'oeil, le colobome correspond à un déficit apparaissant de couleur jaune-blanc, s'étendant de la papille qu'il englobe à la périphérie rétinienne.

Chez Mme V., le colobome est très important et engendre une malvoyance sévère : à droite Mme V. compte les doigts à un mètre, et à gauche il n'existe qu'une perception lumineuse.

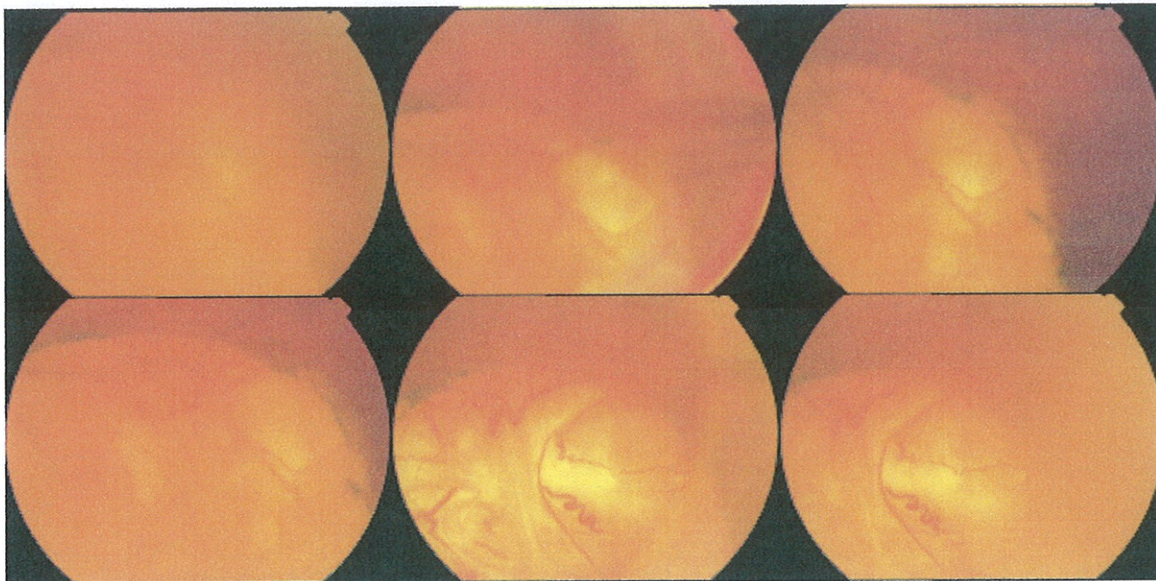
Egalement, on constate une cataracte qui est très développée, mais les dégâts rétiniens sont principalement en cause dans la baisse visuelle. Il ne semble pas qu'une intervention chirurgicale portant sur la cataracte apporterait une nette amélioration.

A noter qu'il n'y a pas de signes de rétinopathie diabétique.

Annexe 4 : Photo représentant l'oeil droit de Mme V. mettant en évidence la microphthalmie. (Dr Robert, service d'Ophtalmologie du Pr Adenis)



Annexe 5 : Fond d'oeil de Mme V. représentant le colobome rétinien.
(Dr Robert, service d'Ophtalmologie du Pr Adenis)



6°) L'enquête génétique

Etant donné l'association unique de la maladie de Waldmann et d'un colobome, une étude a été menée afin de déterminer s'il existait une origine génétique commune, et si d'autres membres de la famille étaient atteints de ces pathologies. Il faut se rappeler qu'il n'y a aucune consanguinité dans cette famille. Malheureusement tous les membres n'ont pas voulu participer à cette recherche. Néanmoins toutes les personnes touchées par le colobome ont bénéficié d'un prélèvement sanguin avec recherche du taux d'albumine, analyse du caryotype et stockage de l'ADN.

Les résultats sont les suivants :

- pour Mme V., le caryotype est normal (46, XX);
- pour ses enfants, les valeurs de l'albumine sont à la limite de la normale pour Gilles V. (41g/L) et légèrement diminué pour Edith V. (36,6g/L) ou sa soeur Maryse (38g/L). Les trois caryotypes ne révèlent aucune anomalie chromosomique;

- pour deux des petites filles, Andréa et Adelina, les caryotypes sont normaux ainsi que le taux d'albumine sanguin (46,6g/L et 42,6g/L).

Malheureusement, notre cas ne s'intègre pas dans un syndrome malformatif spécifique et l'étude n'a pas été poursuivie.

Cependant, il serait intéressant de surveiller les valeurs de l'albumine dans quelques années chez les descendants de Mme V. afin de détecter toute anomalie pouvant faire associer plus étroitement maladie de Waldmann et colobome.

Annexe 6 : Arbre généalogique de la famille V.

Légendes :



Problèmes visuels



Colobome

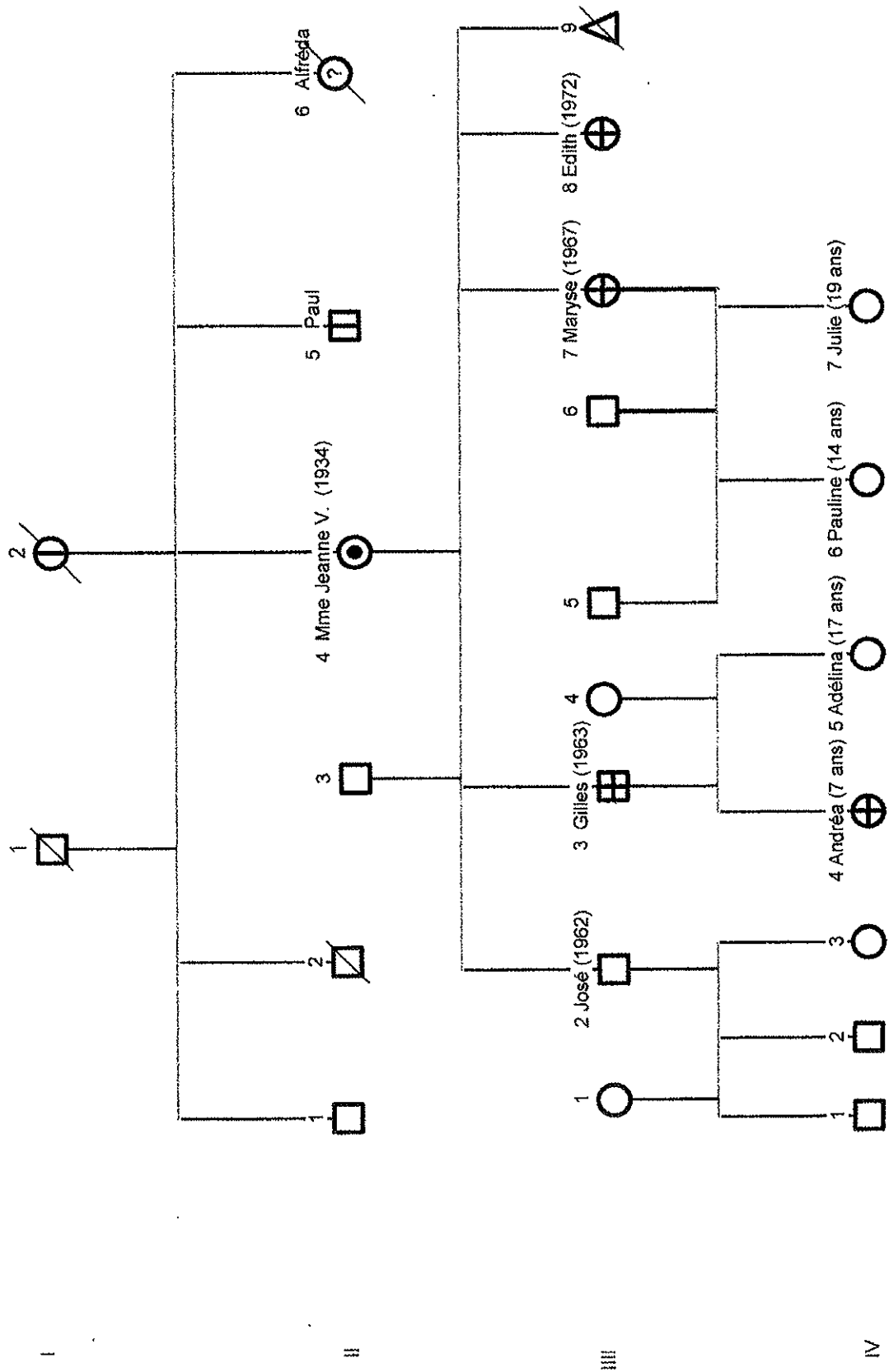


Maladie de Waldmann et colobome



Lymphodème

Annexe 6 : Arbre généalogique de la famille V.



7°) Traitement et évolution

Il a été décidé de traiter Mme V. par de simples mesures symptomatiques palliatives. En effet, l'intervention chirurgicale a été récusée à cause de l'atteinte trop diffuse de la maladie de même que les autres méthodes du fait d'un état général relativement bien conservé et de l'absence de complications sévères de la maladie à l'âge de 71 ans.

Sa prise en charge symptomatique consiste à porter une contention permanente au niveau des trois membres touchés, à pratiquer des séances de kinésithérapie trois fois par semaine avec drainage manuel des membres, auxquels s'ajoute une thérapeutique orale par veinotonique, diurétique et par une supplémentation en vitamine D.

Deux ans après le diagnostic de maladie de Waldmann, l'albuminémie de Mme V. est stabilisée à 23 g/L. Elle est toujours en bon état général; il ne s'est produit ni nouvel épisode infectieux ni complication maligne, ses lymphoedèmes persistent.

DEUXIEME PARTIE :

LES LYMPHANGIECTASIES
INTESTINALES PRIMITIVES

Après quelques rappels théoriques à travers la revue de la littérature sur la physiopathologie, le diagnostic et la thérapeutique de la maladie de Waldmann, ainsi qu'une description des colobomes oculaires, nous discuterons des particularités de notre observation et de l'association de ces deux affections congénitales.

I/ Historique de la maladie de Waldmann

C'est au XIX^e siècle qu'apparaît la notion de lymphangiectasie congénitale, avec une première description faite par Virchow en 1836 chez des foetus et des enfants décédés dans la période néonatale.

Dès 1935, Goadby suspecta l'origine digestive de l'hypoprotidémie, puis en 1937, Welch décrit l'hypoprotidémie idiopathique ou « hypoprotidémie catabolique » sans prouver la fuite protéique au niveau digestif.

Ce fut en 1949 qu'Albright apporta la première preuve convaincante de la fuite digestive de l'albumine chez un patient avec une hypoprotidémie idiopathique grâce à l'étude du bilan azoté.

Puis en 1957, Citrin en utilisant l'albumine marquée à l'Iode 131, mit en évidence une importante déperdition de ce marqueur au niveau digestif, en particulier au niveau de l'estomac d'un malade souffrant d'une gastrite hypertrophique géante.

En 1959, avec l'aide du Polyvinylpyrrolidone marqué à l'Iode 131, Gordon confirme l'origine digestive de cette déperdition de protéines. C'est alors que pour la première fois le concept de gastroentéropathies exsudatives est employé et va être développé (68).

Par la suite, en 1961, Waldmann et ses collaborateurs, à travers leurs études sur le rôle des lymphatiques entéro-mésentériques dans les déperditions digestives des protéines plasmatiques, décrivent la lymphangiectasie intestinale primitive (108). Sur le plan histologique, il s'agit d'une dilatation anormale des vaisseaux lymphatiques au niveau des villosités de l'intestin grêle (109).

Deux ans plus tard, l'étude de Pomerantz et Waldmann réalisée sur des patients souffrant d'une gastroentéropathie exsudative à l'aide de lymphographies dévoile un désordre généralisé du système lymphatique (87).

Plus tard, en 1965, Mistilis et ses collaborateurs, au cours d'une lymphographie, mettent en évidence un reflux de produit de contraste des lymphatiques dilatés vers la lumière digestive (71).

En définitive, c'est en 1978, que Bermier et ses collaborateurs démontrent à leur tour cette fuite protéique digestive par le calcul de la clairance digestive de l'alpha-1-antitrypsine. Cette nouvelle méthode tend alors à remplacer les méthodes isotopiques dans la démarche diagnostique des gastroentéropathies exsudatives par sa simplicité, sa rapidité et sa fiabilité (41).

Enfin, depuis quelques années, la vidéocapsule endoscopie offre un intérêt certain dans le diagnostic de la maladie de Waldmann par la visualisation directe des lymphangiectasies dans les zones non accessibles aux endoscopes conventionnels.

II/ Les gastroentéropathies exsudatives

Les gastroentéropathies exsudatives désignent une perte excessive de protéines plasmatiques dans le tube digestif.

Quand une telle perte excède la capacité de synthèse de l'organisme, il en résulte une diminution de la concentration de certaines protéines circulantes, tout particulièrement de l'albumine avec pour éventuel corollaire des oedèmes, voire un tableau d'anasarque...

1°) Rappels histologiques et physiologiques du système lymphatique intestinal

Les lymphatiques intestinaux prennent naissance dans la villosité intestinale où leur topographie centro-villositaire contraste avec la situation périphérique des vaisseaux sanguins, ils sont alors nommés capillaires lymphatiques.

Leur paroi est faite de cellules endothéliales qui peuvent s'écarter les unes des autres ou à contrario se resserrer, permettant des variations dans les échanges entre le milieu intestinal et la lymphe grâce à un système de fibres musculaires lisses qui lui confère son activité contractile.

En effet, en phase de relaxation villositaire, l'état de dilatation du chylifère central s'accompagne d'une dislocation relative de la paroi endothéliale et permet ainsi des échanges entre le milieu intestinal et la lumière lymphatique; à l'opposé, la contraction villositaire provoque la fermeture de toutes les jonctions endothéliales et entraîne une véritable « chasse » lymphatique vers les collecteurs sous-jacents situés dans la paroi intestinale.

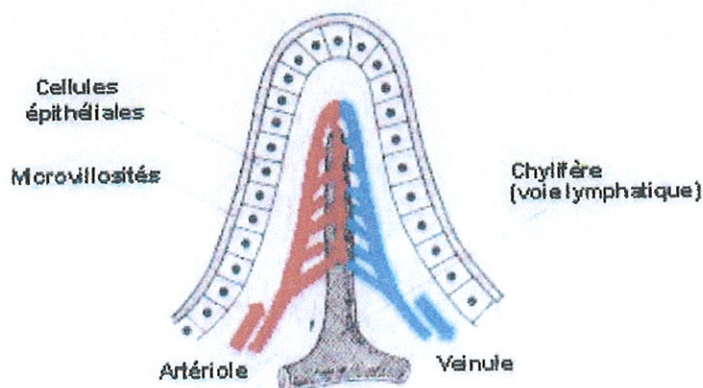
On retrouve une membrane basale correspondant à un fin liséré fibrillaire issu de la lamina propria dont certains filaments viennent s'attacher aux cellules endothéliales.

A la suite des capillaires lymphatiques situés dans la muqueuse, nous retrouvons des rameaux perforants lymphatiques qui traversent la muqueuse, puis atteignent le plexus sous-muqueux.

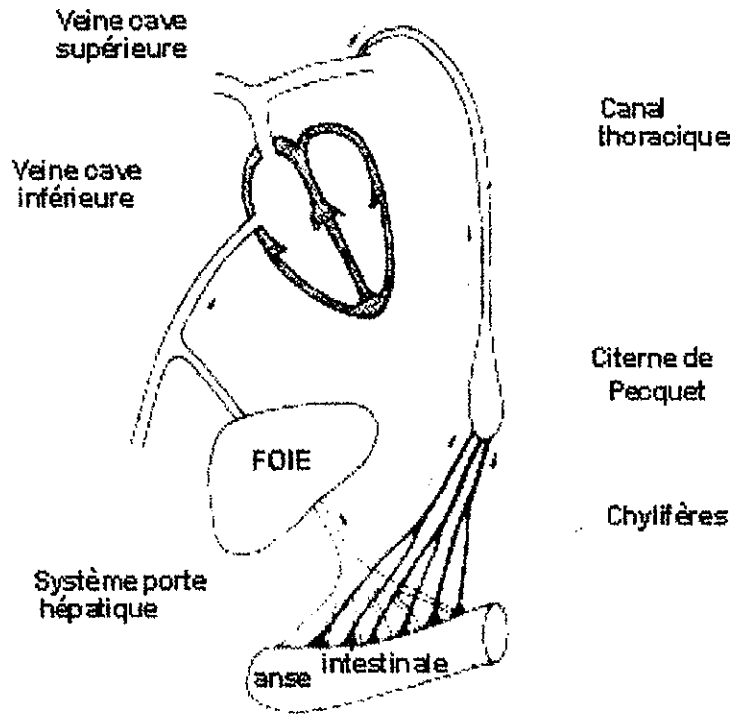
A ce niveau, de nouveaux rameaux lymphatiques perforants parcourent la couche musculuse et gagnent le plexus séreux.

A partir de là, les vaisseaux chylifères collecteurs atteignent plusieurs relais ganglionnaires mésentériques pour accéder à la citerne de Pecquet et rejoindre alors le système sanguin au niveau de la veine cave supérieure par le canal thoracique (85).

Annexe 7 : Schéma d'une villosité intestinale avec ses deux systèmes de drainage (85).



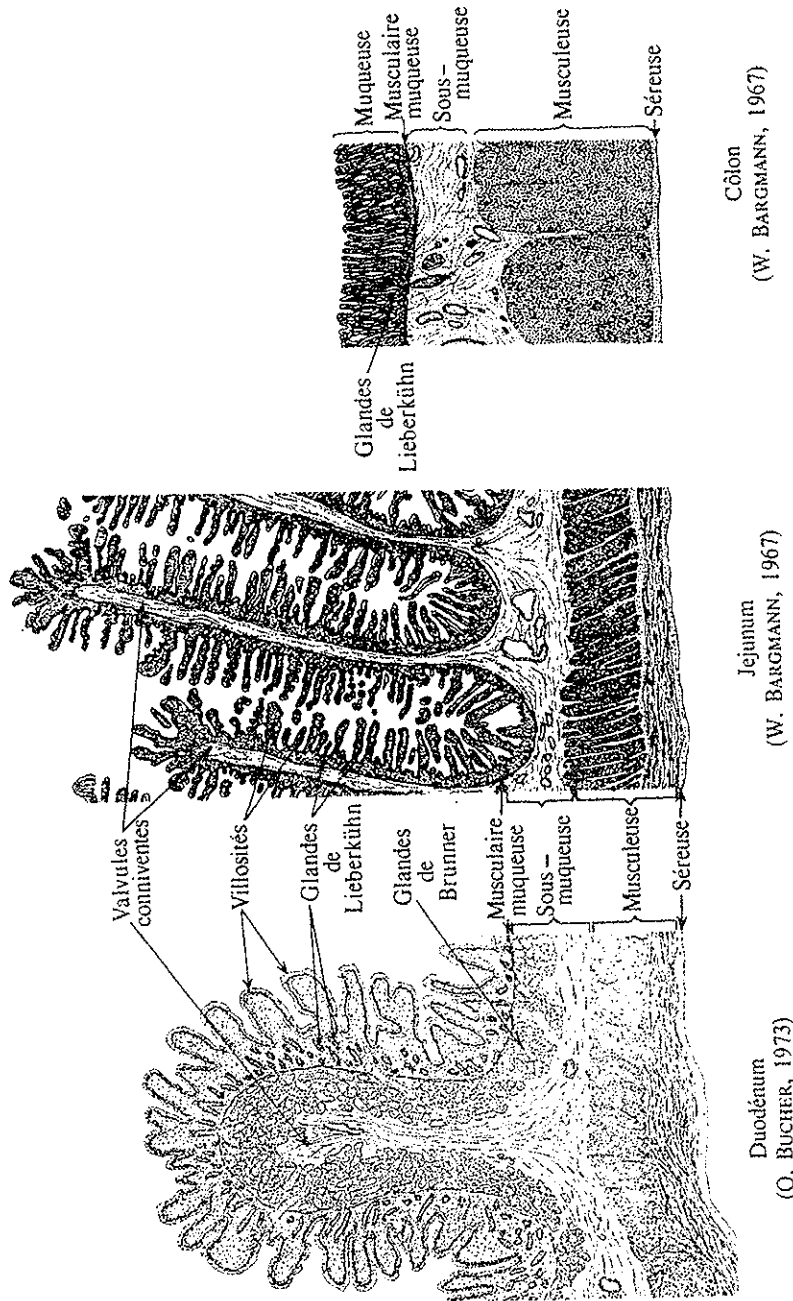
Annexe 8 : Les deux systèmes de drainage de l'absorption intestinale (85).



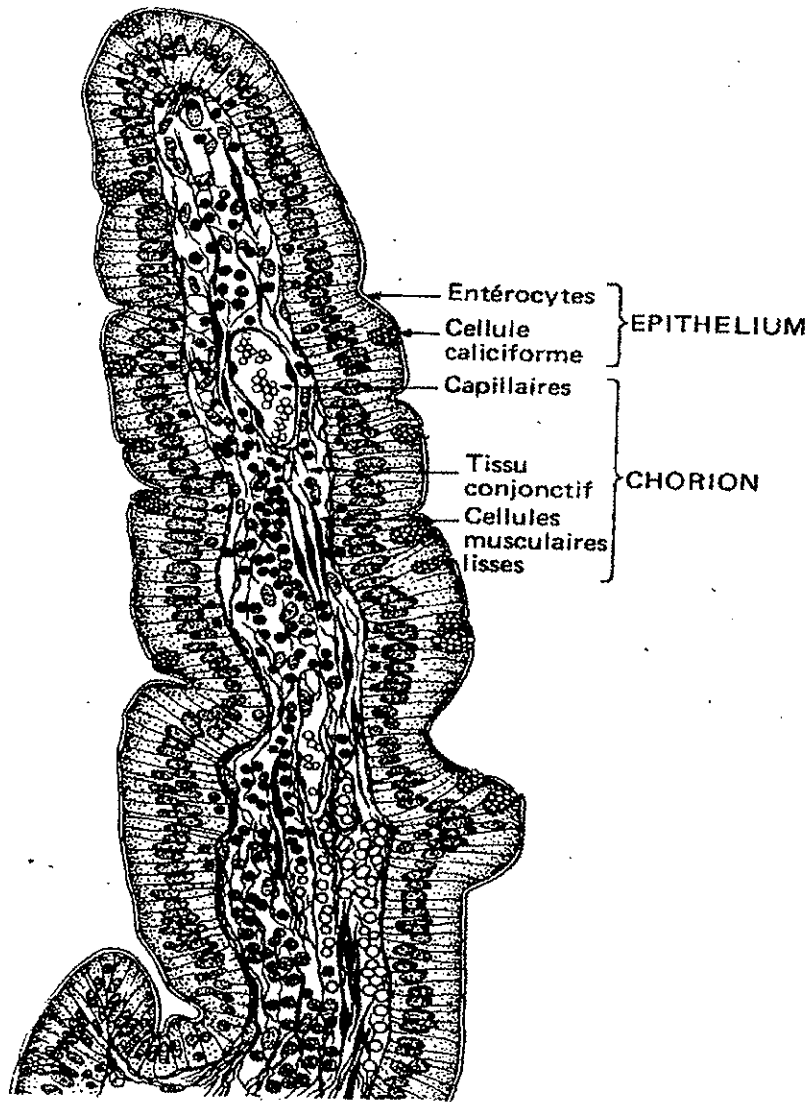
La fonction du système lymphatique est de maintenir un volume de liquide interstitiel dans les limites de la normale. Pour cela, la voie lymphatique intestinale est chargée du drainage des molécules solubles des graisses. Rappelons que les triglycérides sont hydrolysés dans la lumière digestive par la lipase pancréatique en acides gras libres et monoglycérides. Ceux-ci se conjuguent aux sels biliaires qui diffusent passivement à travers la membrane plasmatique des microvillosités de l'entérocyte, pénètrent dans les cellules, où à l'intérieur du réticulum endoplasmique, la lipase pancréatique les resynthétise en triglycérides apparaissant sous forme de gouttelettes de graisse.

Les gouttelettes sont ensuite déversées dans les espaces inter-cellulaires sous forme de chylomicrons, d'où ils gagnent les capillaires lymphatiques des villosités intestinales pour être conduits au réseau collecteur central par le système constrictif de fibres musculaires (85).

Annexe 9 : L'intestin en microscopie optique : coupes longitudinales.



Annexe 10 : Villosité intestinale en microscopie optique (x 400).
(D'après W. BARGMANN, 1967)



2°) Pertes physiologiques digestives des protéines

En situation physiologique, une quantité importante de protéines est sécrétée dans l'intestin. Pour la plupart, elles sont synthétisées par le tube digestif lui-même, ou ses glandes annexes et correspondent aux enzymes nécessaires à la digestion, au mucus et à des protéines de défense contre les agents infectieux (immunoglobulines sécrétoires, lysozymes, défensines). Seule une faible quantité est excrétée dans le plasma (42).

Les protéines sont digérées dans la lumière digestive par des enzymes protéolytiques d'origine humaine dans l'intestin grêle, puis bactérienne dans le colon; ainsi la fuite d'azote fécal, c'est à dire la créatorrhée est inférieure à 1,8g/24h, soit environ 10 grammes de protéines.

La demi-vie de l'albumine humaine (de poids moléculaire 67kDa), est de 20 jours, et 10 % de son catabolisme correspond à une exsudation dans le tube digestif.

La digestion et la fermentation des protéines présentes dans la lumière digestive permettent une récupération de l'énergie, mais rendent les mesures de protéines ou d'azote fécaux inadéquates pour apprécier la quantité de protéines exsudée. L'alpha-1-antitrypsine est une protéine plasmatique qui résiste à l'hydrolyse intestinale et colique, et on peut donc employer sa clairance fécale pour quantifier l'exsudation dans l'intestin. La clairance fécale de l'alpha-1-antitrypsine est physiologiquement inférieure à 24 mL/J (34).

3°) Mécanismes des pertes digestives accrues des protéines et étiologies des gastroentéropathies exsudatives

Traditionnellement, les gastroentéropathies exsudatives sont classées en trois groupes dépendant du mécanisme de leur étiologie :

- fuite digestive de lympho par obstacle au drainage lymphatique;
- exsudation au niveau de pertes de substances épithéliales patentes (ulcérations);
- rupture de la barrière épithéliale sans obstacle au drainage lymphatique ou ulcérations patentes (34).

Du fait de ces mécanismes, les pertes digestives pathologiques de protéines ne sont pas sélectives, mais sont indépendantes de leur poids moléculaire (87).

Annexe 11 : Les principales causes de gastroentéropathies exsudatives.

Obstacle au drainage lymphatique

* Obstacle au drainage lymphatique au niveau mésentérique ou ganglionnaire d'aval

- Lymphome
- Cancer du pancréas
- Carcinose péritonéale
- Tuberculose ou sarcoïdose mésentérique
- Maladie de Whipple
- Mésentérite rétractile, fibrose rétropéritonéale
- Fibrose cicatricielle des ganglions mésentériques

* Hyperpression veineuse en aval du canal thoracique

- Thrombose de la veine sous-clavière gauche ou de la veine cave supérieure
- Péricardite constrictive
- Insuffisance cardiaque droite
- Communication inter-auriculaire
- Intervention de Fontan

* Lymphangiectasies intestinales primitives ou maladie de Waldmann

Rupture de la barrière épithéliale avec pertes de substances muqueuses

- Entérites ou colites bactériennes (C. difficile), virales ou parasitaires
- Tuberculose digestive
- Maladies inflammatoires cytogénétiques de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, entérocolite à éosinophiles...)
- Réaction du greffon contre l'hôte
- Entérite ou colite radique
- Tumeurs ulcérées malignes ou bénignes de l'oesophage, de l'estomac, du grêle, du côlon
- Oesophagite peptique
- Ulcères gastroduodénaux
- Endométriose

Rupture de la barrière épithéliale sans ulcérations patentes

- Maladie de Ménétrier et autres gastropathies hypertrophiques
- Maladie de Whipple
- Sprue tropicale
- Maladie Coeliaque
- Gastrites ou entérites allergiques
- Maladie des chaînes alpha
- Pullulation microbienne du grêle
- Entérites ou colites bactériennes, virales (dont le virus de l'immunodéficience humaine), ou parasitaires (dont giardiase)
- Colites microscopiques
- Adénome villosus et polypose (dont Cronkhite-Canada)
- Thromboses veineuses mésentériques
- Syndrome de Budd-Chiari
- Cirrhose hépatique
- Maladie de système : purpura rhumatoïde, lupus érythémateux aigu disséminé, amylose, mastocytose systémique
- Polyarthrite rhumatoïde
- Syndrome de Sjögren
- Sarcoïdose

Dans le premier groupe, on distingue les malformations congénitales des voies lymphatiques (comme c'est le cas pour les lymphangiectasies intestinales primitives), puis les processus obstructifs d'origine inflammatoire ou néoplasique (responsables d'une hyperpression lymphatique). Enfin, tous les phénomènes qui engendrent une augmentation de la pression hydrostatique uniquement par augmentation de la pression veineuse centrale (péricardite constrictive...) aboutissant ainsi à une hyperproduction de lymphe au niveau de la muqueuse intestinale qui ne peut être entièrement transportée; apparaissent alors les lymphangiectasies secondaires.

Dans les deux autres groupes, la perméabilité intestinale est accrue en raison de pertes de substances d'origine infectieuse, tumorale, inflammatoire, peptique, ou dues à des affections ne provoquant pas de lésions macroscopiques intestinales (89).

De récents travaux ont montré le rôle significatif de la perte d'un protéoglycane tel que l'héparine sulfate localisée sur la surface baso-latérale de la cellule épithéliale intestinale. Les dommages causés à la matrice épithéliale tant par l'augmentation de la pression lymphatique que par l'inflammation offrent différentes hypothèses pour l'étiologie des gastroentéropathies exsudatives (68).

4°) Conséquences physiopathologiques des lymphangiectasies

Les conséquences biologiques et cliniques sont influencées par l'importance de la perte de protéines mais également par son turn-over dans l'organisme. L'organisme a la capacité d'augmenter ses synthèses mais dans une production limitée. Dès lors, la baisse de la concentration plasmatique sera d'autant plus grande que son turn-over sera plus lent.

Pour l'albumine, à demi-vie longue, la perte digestive représente une fraction élevée du catabolisme global; le seuil de l'hypoalbuminémie sera vite atteint et la diminution sera nette jusqu'à ce qu'un nouvel équilibre s'établisse entre la synthèse et le catabolisme.

L'hypoalbuminémie entraîne une réduction de la pression oncotique plasmatique, elle-même responsable d'oedèmes auxquels participe une rétention hydrosodée par hyperaldostéronisme secondaire.

La situation est similaire pour les Ig G dont la synthèse n'augmente pas. La diminution des Ig A et des Ig M, comme celle du fibrinogène et de la transferrine qui ont une demi-vie plus courte, est plus modérée. Celle des Ig E et des hormones polypeptidiques, à demi-vie très courte, est nulle car leur déperdition digestive ne représente qu'une fraction négligeable de leur catabolisme.

La fuite digestive non compensée des lipoprotéines, des VLDL et des lymphocytes peut engendrer une hypolipémie, une hypocholestérolémie, une lymphopénie (89).

Quand la perte des protéines est due à une lésion de la muqueuse, il existe parfois un syndrome de malabsorption associé (42).

Dans notre étude, nous détaillerons plus particulièrement les lymphangiectasies intestinales primitives ou maladie de Waldmann. Les autres étiologies de gastroentéropathies exsudatives constituent des diagnostics différentiels qu'il faut éliminer au cours de l'enquête diagnostique.

Annexe 12 : Causes des lymphangiectasies intestinales (34).

Malformation congénitale du système lymphatique : maladie de Waldmann

Obstacles :

- Dans la muqueuse du grêle : infiltration cellulaire
- Dans le mésentère : sclérose rétractile, fibrose, lipodystrophie
- Dans les canaux lymphatiques : sclérose, compressions, malformations
- Dans les ganglions : lymphome, maladie de Hodgkin, sarcoïdose, métastases, tuberculose, compressions, maladie de Whipple, fibrose, lymphosarcomatose, réticulosarcome
- Dans la citerne de Pecquet : agénésie, fibrose, tumeur pancréatique
- Dans le canal thoracique : malformations, compressions

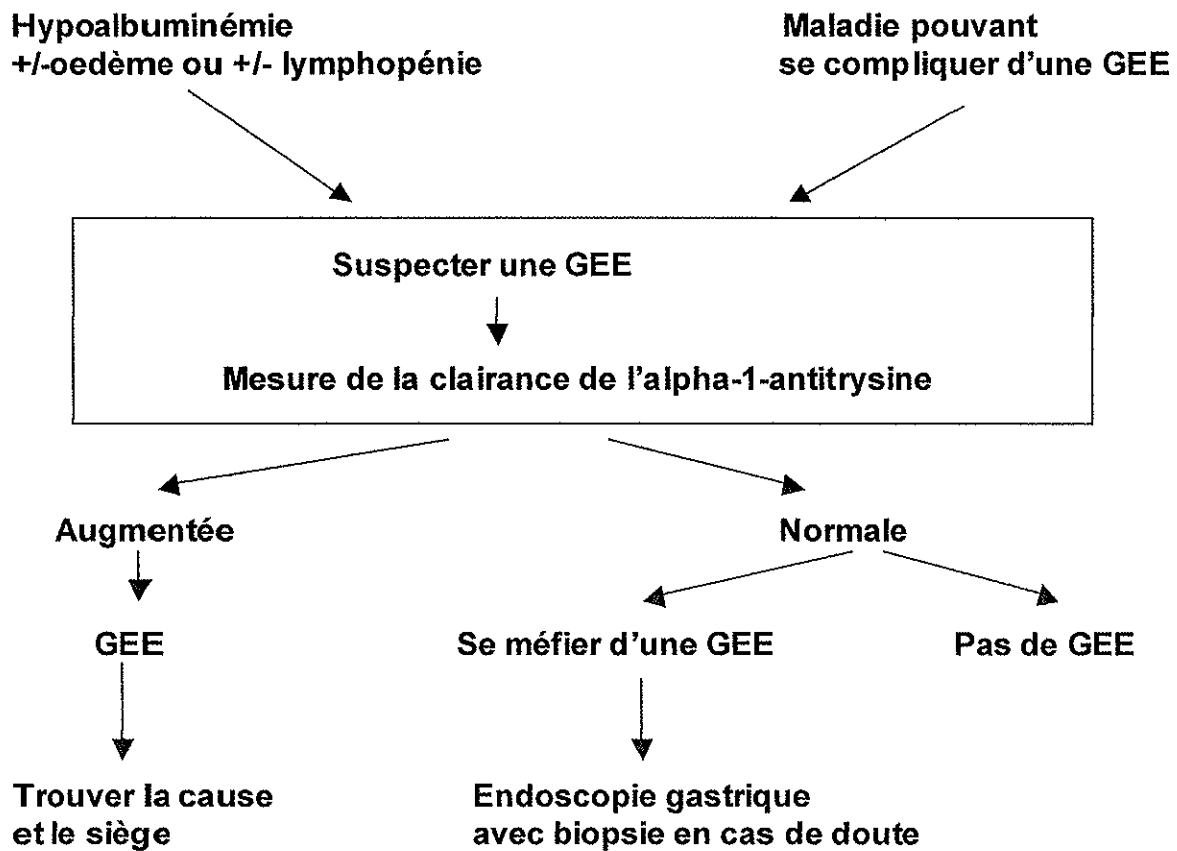
Formation d'un excès de lymphe :

- Péricardite
- Cardiopathies
- Communication inter-auriculaire
- Cirrhose
- Thrombose veine cave inférieure

Annexe 13 : Arbre décisionnel pour le diagnostic positif d'une gastroentéropathie exsudative (34).

Légende :

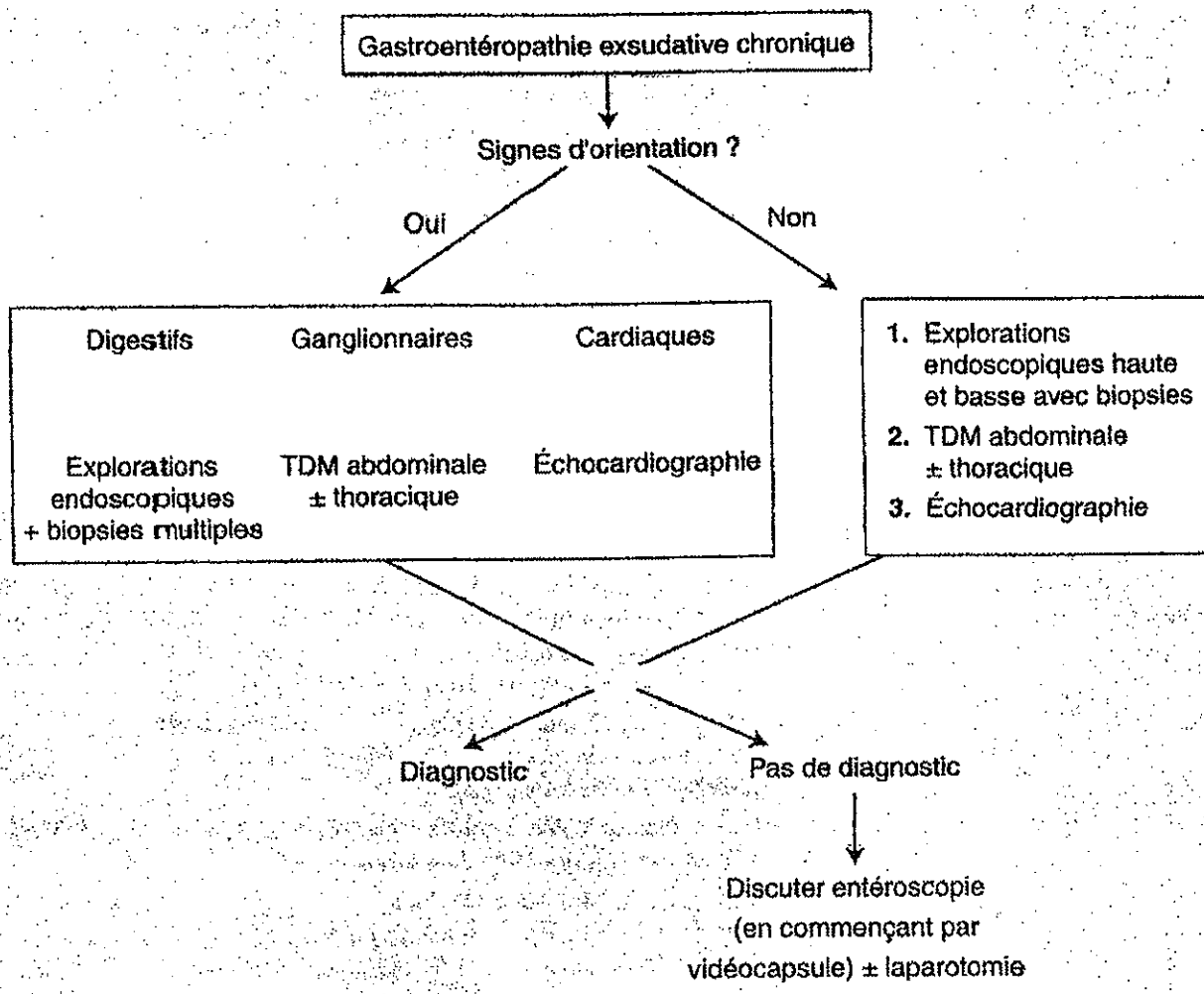
GEE : Gastroentéropathies exsudatives



Annexe 14 : Arbre décisionnel. Diagnostic étiologique devant une gastroentéropathie exsudative (34).

Légende :

TDM : Tomodensitométrie



III/ Données épidémiologiques

La maladie de Waldmann est l'une des plus rares entéropathies exsudatives d'origine lymphatique. Actuellement, il y a moins de 200 cas publiés dans le monde. La fréquence est encore inconnue (68).

En général, les signes cliniques débutent avant l'âge de 30 ans (90 % des cas), avec une moyenne dans l'enfance vers 11 ans (108).

Mais il existe des cas de lymphangiectasies intestinales primitives chez des prématurés (96). Salvia expose le cas d'un garçon, né à 30 semaines de gestation, présentant une maladie de Waldmann.

De même, des observations de lymphangiectasies intestinales primitives à révélation anténatale ont été rapportées. En 1986, le cas d'un hydramnios avec ascite foetale est révélé à la 25^e semaine d'aménorrhée. Le diagnostic de maladie de Waldmann est alors porté quelques mois après la naissance (74). Deux autres observations plus récentes de Hardikar en 1997 et Schmider en 2001 décrivent des cas également à révélation anténatale : là aussi on découvre une ascite foetale in utero et c'est à la naissance que la conjonction des éléments clinique, endoscopique et histologique pose le diagnostic (49) (96).

Plus rarement, on retrouve dans la littérature des descriptions d'expression tardive. Blandin expose le cas d'un homme dont le diagnostic de maladie de Waldmann est porté à l'âge de 67 ans (15). Fang rapporte l'observation d'une femme de 55ans, sans antécédents particuliers (37). Cole décrit la découverte d'une lymphangiectasie intestinale primitive chez un homme de 59 ans, également sans antécédent notable (26). Et enfin Le Bougeant décrit le cas d'une femme de 63 ans, avec une histoire de lymphoedème des membres inférieurs évoluant depuis 15 ans, compliquée d'épisodes d'infections cutanées (62) (66) (76).

La maladie touche plus les hommes que les femmes avec un sex-ratio 3 pour 1 (68).

Cette pathologie se retrouve sur tous les continents et ne semble pas affecter d'ethnie particulière (61).

La morbidité est reliée à la physiopathologie de la maladie (68).

En général, les cas sporadiques sont les plus nombreux. Cependant, d'exceptionnelles formes familiales ont été exposées comme nous le verrons plus loin (62) (80) (99).

La Maladie de Waldmann touche principalement l'intestin grêle (107) mais le gros intestin peut être également atteint (7).

IV/ Les signes cliniques

Le début variable de l'expression des signes cliniques et leur non spécificité rendent difficile le diagnostic de lymphangiectasies intestinales primitives. Cependant, ils semblent dominés par le lymphoedème et la diarrhée.

1°) Les oedèmes

Les oedèmes surviennent en général en premier et dominant alors les autres signes; parfois, dans un tiers des cas, ils résument toute la symptomatologie. Mais ils peuvent être aussi absents (109).

Ce sont des oedèmes d'apparition progressive ou subaiguë.

Pour Waldmann, leur sévérité ne dépend pas de l'hypoprotidémie mais de l'étendue des anomalies lymphatiques (87).

On distingue deux types d'oedèmes :

- ceux liés à l'hypoprotidémie et notamment à l'hypoalbuminémie;
- ceux liés aux anomalies lymphatiques, les lymphoedèmes.

a) Les oedèmes d'origine hypoprotidique

Ce sont des oedèmes blancs, mous, prenant le godet, d'aspect pseudo-néphrotique. Ils peuvent être symétriques ou non s'ils s'associent à un lymphoedème (89).

Ils sont parfois discrets et localisés aux régions déclives, ou au contraire, être généralisés réalisant un tableau d'anasarque. En ce cas les plus fréquents sont les épanchements pleuraux (15) (67), péritonéaux à type d'ascite (30) (88), ou péricardiques (77). Parfois, les épanchements peuvent être source de complications d'évolution fatale (106).

Habituellement, ce type d'oedème régresse après un régime hyperprotidique.

Malgré son caractère exceptionnel, il faut rechercher un oedème maculaire car il expose à une diminution de la réversibilité de l'acuité visuelle (34).

b) Les lymphoedèmes

Leur aspect diffère des précédents car ils sont durs, infiltrés et prennent un aspect cartonné. Ils sont en général asymétriques et touchent plus souvent un membre inférieur que supérieur (89).

Les épanchements viscéraux d'origine chyleuse sont retrouvés dans 45 % des cas. Ils seraient imputables à une anomalie du réseau lymphatique central qui se retrouve débordé générant ainsi une fuite de protéines et de triglycérides dans les cavités péritonéales (ascite chyleuse), thoracique et bien sûr dans le tube digestif (73) (75).

Ces derniers se surinfectent fréquemment (21) (62) (70).

Enfin, un cas de reflux chyleux cutané superficiel au niveau du flanc droit prenant l'apparence de multiples petites vésicules contenant un liquide blanchâtre à l'intérieur a été noté (77).

2°) Les troubles digestifs

Ces manifestations polymorphes sont dans l'ensemble aussi fréquentes que l'oedème et peuvent être le seul signe clinique révélateur de la maladie (108).

On décrit des épisodes diarrhéiques, ou encore des diarrhées chroniques et récidivantes à caractère graisseux dont le risque majeur chez le nourrisson est la déshydratation (110).

Des nausées, vomissements sont rencontrés généralement chez les enfants (67).

Episodiquement, des douleurs abdominales parfois très violentes sont rapportées, associées ou non à des ballonnements (37) (64) (55).

Des cas de saignements digestifs ont été décrits dans la littérature (67) (83).

3°) Le syndrome carentiel

Lors d'hypocalcémie, des crises de tétanie (23) (57) (64), des paresthésies des extrémités (71), des crampes (107), voire des convulsions (93) ont été décrites.

Egalement, on rapporte des cas d'enfants avec un manque d'émail dentaire (5).

Dans la littérature, on retrouve l'observation d'une femme de 63 ans, qui, traitée pour une lymphangiectasie intestinale, présente une ostéomalacie (92).

Dans le cadre d'une déficience en vitamine E, une jeune femme a présenté une neuropathie avec syndrome spinocérébelleux (47).

4°) Le retard staturo-pondéral

Il se rencontre chez l'enfant dans moins de la moitié des cas. Parfois, il peut être important, allant jusqu'à l'arrêt de la croissance; plus la pathologie apparaît tôt, plus le retard staturo-pondéral sera grand. Néanmoins, il régresse grâce à un régime adapté, d'où l'importance d'un diagnostic précoce (20) (73) (75).

5°) Les infections intercurrentes

Bien qu'il existe une carence immunitaire, celle-ci semble relativement atténuée et n'aurait que peu d'incidence, du fait du caractère électif de la fuite lymphatique (73).

Des cas d'enfants avec des infections bactériennes bénignes (ORL, respiratoires, urinaires) ont été décrites (42) (111). Chez l'adulte, des infections cutanées virales à type de verrues extensives ont été observées (34) (47).

Quelquefois, des infections plus sévères à type de septicémies, avec malheureusement une évolution fatale, ont été isolées tant chez l'enfant que chez l'adulte (36) (73) (91). Certains auteurs, alertent sur la possibilité de lymphangiectasies intestinales et de dysfonctions immunitaires conjointes pouvant entraîner des infections opportunistes (26). En mai 2007, Cole et ses collaborateurs, ont rapporté une nouvelle observation d'infection opportuniste associée à une maladie de Waldmann chez un homme de 59 ans admis à l'hôpital pour une méningite et une ostéomyélite à cryptocoque d'évolution favorable sous amphotéricine B et flucytosine.

V/ Les signes biologiques

Les différents signes biologiques sont la conséquence d'une perte excessive de lymphes dans la lumière du tube digestif.

1°) L'hypoprotidémie

Certains auteurs estiment que physiologiquement, il existe une perte protéique intestinale potentielle de 5 à 11 % chez un sujet sain, et que chez ceux atteints de lymphangiectasies intestinales primitives, cette perte peut atteindre 60% (108).

Les protéines sériques sont fortement abaissées et leurs taux se situent aux environs de 35 g/L.

L'hypoprotidémie s'accompagne d'une hypoalbuminémie souvent inférieure à 20 g/L. La pré-albuminémie est aussi abaissée mais les capacités de synthèse hépatique sont conservées (108).

On constate également une hypogammaglobulinémie qui prédomine sur les Ig G.

L'hypoprotidémie apparaît lorsque la déperdition dépasse les capacités de synthèse de l'organisme, ces dernières étant conservées dans les lymphangiectasies intestinales primitives.

La diminution des protéines sériques n'est cependant pas la même pour chacune d'elles, dépendant aussi de leur durée de vie dans l'organisme. Les concentrations de l'albumine et des gammaglobulines sont les plus sérieusement déprimées.

L'hypogammaglobulinémie porte préférentiellement sur les Ig G qui sont des protéines à demi-vie longue, respecte les Ig E à demi-vie courte, et atteint inconstamment les Ig A et Ig M à demi-vie intermédiaire. Il ne s'agit pas d'un déficit de production, mais d'une fuite protéique puisque après une vaccination le taux d'immunoglobulines remonte, témoignant des capacités d'élaboration. Ceci s'explique par le fait que les gammaglobulines à demi-vie courte ne recirculent pas dans la lymphe et sont donc toujours en quantité constante. Quant à celles à demi-vie plus longue, elles recirculent dans la lymphe, leur taux de renouvellement est moins rapide et donc leur quantité moins importante (10). Le déficit est moins marqué pour la transferrine, la coeruloplasmine, le fibrinogène (la plus grosse des molécules protéiques) qui peuvent conserver un taux normal. L'alpha-1 et l'alpha-2 globuline peuvent être augmentées; les bêtaglobulines sont en général normales (68).

Dans la maladie de Waldmann, l'hypoprotidémie est totale, globale et non sélective, c'est à dire qu'elle n'est pas conditionnée par le poids moléculaire des éléments constitutants comme dans le syndrome néphrotique (75).

A noter, qu'il n'existe pas de protéinurie.

2°) L'hémogramme

Au cours de la Maladie de Waldmann, on peut retrouver les anomalies suivantes :

- Une anémie microcytaire hypochrome, hyposidérémique s'il existe une exsudation de la transferrine par la muqueuse intestinale, ou une anémie macrocytaire avec moelle mégaloblastique si on décrit une malabsorption de la vitamine B12 (71).

- Une lymphopénie avec des chiffres inférieurs à 500/ mm³ apparaît précocement dans 90 % des cas (108). Elle n'est pas constante (89). Des publications exposent des cas de maladie de Waldmann documentées sans lymphopénie : cas d'un enfant prématuré (95), et deux cas à révélation anténatale (74) (97).

Les lymphocytes B sont en général en nombre normal et capables de répondre à une stimulation antigénique par une synthèse d'anticorps.

Ce déficit quantitatif concerne les lymphocytes T, plus particulièrement les lymphocytes T CD4+ (auxiliaires) et les CD3+ (lymphocytes T non activés) que les lymphocytes CD8+ (suppresseurs).

L'étude histologique ganglionnaire confirme ces résultats avec une déplétion lymphocytaire au niveau du cortex profond, zone thymodépendante des ganglions, et une persistance d'une médullaire et d'un cortex superficiel normaux correspondant à la zone médullodépendante.

Certaines sous-classes de lymphocytes T sont électivement touchées : les lymphocytes T CD45RA+ (cellules naïves porteuses de récepteurs CD62L) plus que les lymphocytes T CD45RO+ (cellules matures ou mémoire), car les lymphocytes T naïfs CD4+/CD45RA+, CD62L+ ont un phénotype leur donnant la capacité de migrer dans les ganglions lymphatiques et de recirculer constamment dans la lymphe; ils ont donc une durée de vie plus longue ainsi qu'un risque plus important d'être en nombre plus faible, contrairement aux lymphocytes T matures à demi-vie plus courte qui ne recirculent pas.

In vitro, lorsque les lymphocytes T CD4+/CD45RO+ sont stimulés, ils prolifèrent 5 fois moins que les lymphocytes T CD4+/CD45RO+ témoins et produisent en plus grande quantité des cytokines qui participent, à leur tour, à l'activation des lymphocytes B.

On note également une diminution des lymphocytes T CD4/CD45RO+ porteurs des CD27+ et CD31+ (cellules primaires).

Enfin, les cellules T CD4+ porteuses du HLADR+ et du CD69+ sont préservées (43) (66).

La lymphopénie peut engendrer des perturbations dans les réactions d'allergies cutanées, voire une anergie cutanée à la tuberculine, une survie prolongée des homogreffes, et in vitro, il a été constaté une diminution des réponses prolifératives des lymphocytes (111).

Ce déficit en lymphocytes n'est pas systématique dans la Maladie de Waldmann comme cela est le cas dans une observation d'un enfant prématuré (96).

- Des dysfonctionnements au cours de la chimiotaxie et de la phagocytose des polynucléaires neutrophiles. Il ne semble pas y avoir d'anomalies quantitatives. Bolton met en évidence une déficience de la mobilité due à des anomalies à l'intérieur de la matrice cellulaire (comme par exemple celles touchant le cytosquelette), une réduction de la production chimiotactique des neutrophiles dans le sérum en rapport avec une diminution de la production de stimuli endogènes tels que les Ig G, la fibronectine et l'activation de C 3, et aussi à la circulation d'inhibiteurs.

De plus, il peut exister des dysfonctionnements avant l'activation de la chimiotaxie, comme une erreur dans la séquence des événements d'activation, ou encore des anomalies dans la formation des microtubules et l'adhérence cellulaire (17).

- Les polynucléaires basophiles et éosinophiles, les monocytes sont normaux.

- De même les plaquettes sont en général normales.

- La vitesse de sédimentation est habituellement basse.

Pour conclure, les lymphangiectasies réalisent un déficit immunitaire secondaire à la fuite de gammaglobulines et de lymphocytes. Ce dernier ne semble pas entraîner de susceptibilités particulières aux infections causées par les microorganismes bactériens, viraux ou fongiques (52). Néanmoins, nous citerons encore une fois l'existence de rares cas d'infections sévères.

Ce déficit de l'immunité est à surveiller à cause du risque de développement d'un lymphome.

3°) L'hypolipémie

Le taux sanguin de lipides et de cholestérol peut être normal ou abaissé. L'hypobétalipoprotéïnémie et la diminution du cholestérol total seraient particulièrement évocatrices d'une lymphorée intestinale (31).

4°) Les sels minéraux

*** le calcium :**

L'hypocalcémie est presque constante, d'intensité variable (50) (64) (71). En fait seul le calcium lié aux protéines est diminué alors que le calcium ionisé est normal.

Une hypocalciurie associée est en rapport avec une augmentation des pertes fécales de calcium (90).

Le syndrome calciprive s'observe surtout chez les enfants sous la forme de manifestations mineures avec des fourmillements des extrémités, ou de véritables crises de tétanie (11).

*** le phosphore est rarement abaissé.**

*** le magnésium :**

L'hypomagnésie est retrouvée, variant selon la fuite protéique.

5°) Les vitamines liposolubles

Une diminution du taux sanguin des vitamines liposolubles ADEK est favorisée par la perte protéique.

On décrit :

- Un cas de rachitisme par perte en vitamine D (13).
- Un cas d'ostéomalacie par perte en vitamine D et en calcium (93).
- Un cas de syndrome cérébelleux avec neuropathie périphérique de type axonale résultant d'une carence en vitamine E. Ce syndrome, décrit chez une jeune femme de 23 ans, régresse sous supplémentation vitaminique orale (47).
- Une diminution des facteurs de la coagulation par perte en vitamine K (34).

6°) La stéatorrhée

La stéatorrhée est une perte fécale de graisses supérieure à 3,5 g/J chez les nourrissons, à 4 g/J chez l'enfant ou pour un coefficient d'absorption des graisses inférieur à 90 % dans certaines conditions de régime. Les sujets normaux excrètent moins de 7 % de graisse chaque jour avec un coefficient supérieur à 93 %.

La stéatorrhée est facilement suspectée en présence de selles abondantes, molles, pâles, grisâtres, très adhérentes aux parois du récipient (93). Dans la majorité des cas de maladie de Waldmann, il est constaté une stéatorrhée, particulièrement chez les sujets souffrant de diarrhée.

Pour Waldmann, les tests d'absorption digestive sont le plus souvent normaux ou tout au plus modérément perturbés. Il ne s'agirait pas en réalité d'une véritable malabsorption mais d'un reflux de lymphes dans la lumière digestive, surtout à la période post-prandiale où l'absorption des graisses et leur passage dans les chylifères accroissent considérablement la production de lymphes.

VI/ Mise en évidence des fuites protéiques d'origine digestive

Les éléments recueillis jusqu'à maintenant au cours de l'examen clinique ainsi que les résultats des examens biologiques ont permis de nous orienter vers le diagnostic et d'exclure certaines étiologies possibles (cardiaque, hépatique et néphrotique).

Mais le diagnostic d'entéropathie exsudative est porté à l'aide de deux méthodes :

- la première : les méthodes isotopiques,
- la deuxième : la clairance de l'alpha-1-antitrypsine.

1°) Les marqueurs isotopiques

Initialement, la déperdition protéique a été mise en évidence à l'aide de marqueurs isotopiques.

Pour Waldmann et ses collaborateurs, les caractéristiques théoriques du marqueur idéal doivent correspondre à cinq exigences fondamentales :

- la non dénaturation de la protéine marquée,
- la stabilité du marquage jusqu'à la dégradation complète de la protéine,
- l'absence d'absorption du marqueur après sa libération dans le tube digestif,
- l'absence d'excrétion digestive du marqueur quand il est sous forme libre dans le plasma,
- un marquage facile et un prix de revient peu élevé.

Le principe est d'injecter la substance radioactive et de recueillir les selles sur plusieurs jours afin d'obtenir un résultat en terme de clairance digestive.

L'albumine marquée à l'Iode 131 a été le premier marqueur utilisé car l'Iode 131 était parfaitement adapté à l'étude du métabolisme général de l'albumine. L'étude de sa courbe de décroissance plasmatique et son élimination urinaire permet d'évaluer les dimensions des pools intra et extra plasmatiques ainsi que les taux journaliers de synthèse et de dégradation.

Malheureusement, ce marqueur convient mal car il y a des pertes digestives : il subit une réabsorption digestive rapide et il est sécrété dans la salive et le suc gastrique malgré l'administration orale d'un facteur correctif à type de résine échangeuse (11) (107).

L'Iode 131 a été remplacé par le chrome 51 qui paraît être le marqueur de l'albumine le mieux adapté à l'étude des pertes fécales car il est non réabsorbé par la muqueuse digestive, ce qui permet de chiffrer la perte protéique même lorsque l'albumine plasmatique est normale (93).

Pour mémoire, trois autres méthodes ont été proposées, comme l'utilisation de la polyvinylpyrrolidone marquée à l'Iode 131 préconisée par Gordon, le dextran marqué au fer 59 proposé par Anderson et Jarnum et la céruloplasmine marquée au Cuivre 67.

Pendant longtemps l'albumine marquée au chrome 51 a été une méthode de référence dans la mise en évidence des fuites protéiques d'origine digestive. De nos jours, compte tenu du caractère radioactif de ces substances, ces méthodes ne sont plus pratiquées, particulièrement chez l'enfant. Ainsi, elles ont été supplantées par la mesure de la clairance de l'alpha-1-antitrypsine.

2°) La clairance de l'alpha-1-antitrypsine

L'alpha-1-antitrypsine est une protéine plasmatique de poids moléculaire 51 kilos Daltons, produite par le foie, présente dans le sang, excrétée en petite quantité de manière non spécifique dans le tube digestif, qui résiste à l'hydrolyse intestinale. On peut alors utiliser sa clairance fécale pour quantifier l'exsudation dans l'intestin. Elle est physiologiquement inférieure 24 mL par jour, la moyenne ne dépassant pas 10 mL par jour (29).

Toutefois, il existe des états qui modifient la mesure de la clairance de l'alpha-1-antitrypsine. L'alpha-1-antitrypsine est détruite à pH acide inférieur à 3, sa clairance sous estime alors les exsudations d'origine gastrique. Pour palier cette difficulté, l'acidité gastrique est supprimée par l'utilisation d'un inhibiteur de la pompe à protons à double dose que l'on débute 5 jours avant le test et que l'on poursuit pendant toute la durée de recueil des selles (38). La deuxième situation perturbant la mesure de la clairance sont les processus inflammatoires qui majorent la synthèse et la sécrétion de l'alpha-1-antitrypsine. S'ajoute une troisième situation qui influence en rehaussant l'excrétion fécale de la protéine, les saignements digestifs.

On décrit des variations interindividuelles de sa concentration notamment selon l'âge avec un taux plus important dans le méconium. Il ne faut pas oublier qu'il existe des déficits congénitaux.

Le principe consiste à mesurer la concentration de l'alpha-1-antitrypsine dans le sérum et dans les selles pendant trois jours consécutifs. Le test a été effectué dans un premier temps sur dix jours consécutifs puis a été ramené à trois jours dans un but de simplification.

La méthode :

Un échantillon de sang est prélevé l'un des trois jours lors de l'épreuve sur trois jours. Le dosage est effectué sur sérum frais ou conservé par congélation, dilué à 1/10° de NaCl à 9 g/L.

Les selles sont recueillies quotidiennement durant la durée du test et congelées si elles ne sont pas traitées immédiatement. Puis 4 g de selles sont prélevées et additionnées de 8 mL de NaCl à 9 g/L et soumises à une agitation mécanique pendant 60 minutes permettant aux protéines de passer en phase saline. Ensuite, on centrifuge. Le dosage proprement dit est entrepris sur le surnageant, considéré comme une dilution au 1/3 des selles, par une technique d'immunodiffusion rapide type Mancini sur des plaques qui ont été préalablement étalonnées à l'aide d'un sérum standard (29).

On obtient alors la clairance de l'alpha-1-antitrypsine exprimée par la formule suivante :

$$C = \frac{F \times P}{S}$$

C : Clairance de l'alpha-1-antitrypsine en mL/24h.

F : Concentration de l'alpha-1-antitrypsine dans les selles en mg/mL.

P : Poids des selles en g/24h.

S : Concentration moyenne sérique de l'alpha-1-antitrypsine en mg/mL.

Nous en concluons que c'est une méthode :

- de dépistage simple et rapide pour les entéropathies exsudatives,
- peu coûteuse et utilisable en ambulatoire,
- qui permet de poursuivre parallèlement d'autres investigations,
- qui autorise également une surveillance continue des sujets par des déterminations répétées car elle est présente en permanence dans le sang,
- fiable avec une sensibilité du test de 93,3 % et une spécificité de 90 %,
- utilisable pour les entéropathies tant du grêle que du colon (41).

VII/ Les examens radiologiques

Ils ne permettent pas malheureusement d'affirmer le diagnostic de lymphangiectasies intestinales primitives, mais découvrent des éléments évocateurs de la maladie, localisent et aident au suivi de la pathologie, éliminent les diagnostics différentiels, évaluent les complications.

1°) Les radiographies standards

* Abdomen sans préparation

Cet examen recherche du liquide dans la cavité péritonéale, une stase stercorale, des niveaux hydroaériques.

*Radiographie du thorax

Il met en évidence les lymphangiectasies pulmonaires, les épanchements pleuraux, les anomalies du canal thoracique.

* Clichés osseux

Ils découvrent les lymphangiectasies osseuses, l'ostéopénie, l'ostéomalacie, le retard de maturation osseuse (27).

2°) Le transit du grêle

Il est indispensable d'employer une baryte non flocculable, en quantité adéquate (120 mL en général). Il ne faut utiliser ni compression, ni agent pharmacodynamique, ni eau glacée qui pourraient être péristaltogènes. Les clichés sont pris aux temps habituels, c'est à dire toutes les demi-heures (27).

Ce type d'examen radiologique met en évidence différentes anomalies orientant vers la pathologie mais ne permet en aucun cas de poser le diagnostic.

Parfois, il peut être normal (45).

Les aspects radiologiques les plus évocateurs sont :

- L'aspect de grêle fonctionnel : c'est un aspect non spécifique mais fréquemment retrouvé. Il s'explique par la dilution du produit de contraste dans le liquide d'hypersécrétion, ce qui entraîne sa flocculation et confère un aspect granuleux au transit intestinal : aspect de dilution-fragmentation de la baryte.

- L'épaississement des valvules conniventes est le signe le plus évocateur, confirmant l'atteinte de la sous-muqueuse, et représente la stase intra vasculaire à ce niveau. L'épaississement peut gagner un degré extrême, les anses étroites et rigides prennent alors une disposition arciforme et décrivent des courbes régulières à grand rayon sans coudures ni angulations brusques. Cette atteinte est le plus souvent diffuse à l'ensemble de l'intestin mais peut aussi toucher électivement l'iléon ou le jéjunum. La turgescence valvulaire peut également se manifester sous forme d'empreintes lacunaires qui confèrent au relief muqueux un aspect en « galet » assez caractéristique.
- La « jéjunisation » de l'iléon qui correspond à une modification du plissement muqueux iléal, qui initialement longitudinal, est remplacé par un plissement transversal identique à celui du jéjunum (27).
- La dilatation luminale modérée.
- La dilution de la baryte se marque par un aspect pâle mais homogène du produit de contraste
- Des ectasies lymphatiques représentées sous forme de spiculations et de petites images nodulaires pariétales n'excédant pas 7 millimètres de diamètre (45).

3°) La lymphographie bi-pédieuse

Elle consiste en l'injection combinée d'un colorant tel que le bleu Patent par voie intradermique et d'un dérivé iodé, le lipiodol injecté par voie pédieuse ou inguinale.

La lymphographie bi-pédieuse apporte des renseignements sur la perméabilité des vaisseaux lymphatiques. Les anomalies les plus caractéristiques sont l'hypoplasie ou la dilatation saculaire des lymphatiques des membres inférieurs, avec parfois une agénésie des ganglions inguinaux, pelviens ou uretéro-cruraux, l'hypoplasie du canal thoracique, et la libération du produit de contraste dans la lumière digestive par rupture des canaux lymphatiques (45).

La lymphographie peut être normale, n'excluant pas le diagnostic. Depuis ces dernières années, elle est employée de façon exceptionnelle en raison du cathétérisme difficile des lymphatiques des membres inférieurs et des effets indésirables du produit de contraste (nécrose, allergie, aggravation du lymphoedème).

4°) L'échographie abdominale

Elle participe à la recherche d'une étiologie secondaire et également elle peut visualiser directement le lymphatique dilaté sous la forme de lésions arrondies, de petites tailles, hyperéchogènes au sein d'une muqueuse épaissie (45).

5°) La tomодensitométrie abdominale (TDM)

Actuellement, c'est un des premiers examens pratiqué grâce à sa facilité d'exécution.

Elle apprécie mieux les anomalies pariétales de l'intestin grêle, découvre les dilatations des anses du grêle par l'aspect épaissi du plissement muqueux (69).

Des images à type de nodule diffus épais de l'intestin grêle ont été décrites, ainsi que d'autres représentant des stries linéaires hypodenses dans l'intestin grêle causées par les canaux lymphatiques (112).

De plus, la tomодensitométrie dévoile une image particulière nommée « halo sign » ou bien image en cocarde. Initialement, cette image fut évoquée par Frageron en 1983 dans la maladie de Crohn, les colites ulcérées, les colites ischémiques et radiques. Mais, depuis 1997, cette image en cocarde a été aussi décrite chez un homme de 31 ans et un enfant de 3 ans souffrant de lymphangiectasies intestinales primitives (100) (69). La zone centrale correspond à la lumière du tube digestif entourée de deux cercles : le cercle interne est corrélé à une muqueuse inflammatoire, oedémateuse, irrégulière, hyperdense et un cercle externe correspondant à l'épaississement, à la fibrose de la sous-muqueuse, de la musculaire et de la séreuse ainsi qu' à l'infiltration granulomateuse donnant cet aspect hypodense.

Son rôle est également d'explorer les ganglions intra-abdominaux et rétro-péritonéaux, les épanchements viscéraux, éliminer les autres diagnostics potentiels. Elle permet la surveillance de l'évolution de la maladie sous traitement et prévenir l'apparition de complications (45).

De même qu'avec les autres examens radiologiques, la tomодensitométrie ne fait que suggérer le diagnostic.

6°) Les examens radio-isotopiques

* La scintigraphie à l'albumine marquée au Technétium 99 permet de donner un indice sur la localisation de la perte protéique.

Bien qu'elle offre un certain nombre d'avantages tels qu'une bonne disponibilité de l'isotope avec une grande stabilité dans l'organisme (c'est à dire qu'il n'y a pas de perte au niveau de l'estomac ou de la thyroïde, inférieure à 0,5 % dans les selles et les urines), et l'obtention rapide des résultats (environ une journée), cette technique est rarement pratiquée (31).

* La scintigraphie au dextran marqué au technétium 99 localise anatomiquement le lieu des fuites protéiques, mais sa contribution est plus importante pour délimiter les zones intestinales atteintes lors de l'intervention chirurgicale.

* La scintigraphie osseuse au technétium-99m-méthylène-diphosphonate a permis de découvrir un cas de lymphangiectasie intestinale primitive chez une femme de 23 ans. Elle a été pratiquée dans le cadre des douleurs osseuses et il a été retrouvé une accumulation anormale de l'activité dans la partie supérieure de l'abdomen jusqu'au colon transverse (63).

7°) L'artériographie coelio-mésentérique

L'artériographie coelio-mésentérique n'est plus utilisée actuellement. Son temps artériel met en évidence une hypervascularisation du grêle avec des ramifications vasculaires distales qui sont alors nombreuses et volumineuses. L'oedème apparaît essentiellement au temps parenchymateux au cours duquel les valvules conniventes sont anormalement visibles (42).

VII/ L'endoscopie

Les différentes méthodes endoscopiques permettent de visualiser et de localiser les lymphangiectasies, ainsi que de réaliser des prélèvements histologiques.

Afin d'améliorer leur visibilité, il est préférable de procéder à un régime riche en matières grasses la veille de l'examen. Les résultats de ces épreuves peuvent être normaux, n'écartant pas le diagnostic (104).

1°) La fibroscopie oeso-gastro-duodénale

Elle permet de distinguer :

- au niveau des régions atteintes, une muqueuse oedématiée et congestive, des lymphocytes dilatés sous la forme de tubes fins et blancs (45) (68);
- des petits points blanchâtres de 1 à 4 mm plans ou surélevés correspondant aux lymphangiectasies duodénales ou jéjunales (8);
- des nodules blancs;
- des villosités intestinales blanches;
- la substance chyleuse recouvrant la muqueuse intestinale;
- des élévations de la sous-muqueuse.

2°) La coloscopie

Les lymphangiectasies coliques sont plus rares. Elles n'ont pas d'aspect blanchâtre probablement du fait de l'absorption des lipides en amont, mais peuvent se manifester par :

- des polypes sessiles, rougeâtres avec une surface érodée mais régulière, et disséminés à l'ensemble du colon (56);
- une muqueuse oedématiée associée à des nodules correspondant à une hyperplasie lymphoïde (45).

3°) La laparoscopie exploratrice

Dés 1961, Jarnum et Peterson ont décrit au niveau de la séreuse péritonéale la présence d'un exsudat fibrineux qui la recouvre. L'intestin grêle a un calibre augmenté sur toute sa longueur et est le siège d'une stase lymphatique. Les anses jéjunales sont congestives, parfois recouvertes elles aussi d'un exsudat fibrineux. L'infiltration oedémateuse sous-jacente leur confère un aspect cartonné.

Au niveau du grêle et du mésentère, les lymphatiques sont anormalement visibles sous forme de canaux linéaires et dessinent aussi un réseau de mailles blanchâtres nacrées.

Leurs renflements ampullaires font saillie sur les parois et sont quelquefois de calibre très important, voire même d'allure pseudo-kystique évoquant les exceptionnels chylangiomes. En fait, la plupart du temps, il s'agit de petits kystes disséminés à l'ensemble du mésentère.

De tels éléments sont inclus dans les masses lipomateuses entourées d'une coque fibreuse, et leur coupe peut montrer l'implantation de vésicules de teinte opaline.

C'est une technique agressive, qui n'est plus pratiquée.

Au cours de ces différents examens, des biopsies doivent être obligatoirement prélevées de façon orientées, multiples et étagées du fait de l'atteinte segmentaire intestinale afin d'être analysées pour affirmer ou infirmer le diagnostic.

4°) La vidéocapsule endoscopie

Cette méthode est employée uniquement depuis quelques années, quand l'histoire clinique est suggestive mais que les biopsies sont négatives. Elle a l'avantage de permettre d'explorer une grande longueur, des zones non accessibles par endoscopie classique, d'apprécier la localisation et l'étendue de la maladie, d'être d'une grande acceptabilité et non invasive, mais l'inconvénient est de ne pas autoriser actuellement les prélèvements histologiques (37) (106).

La vidéocapsule endoscopie comporte une caméra miniature digitale qui transmet les images à un enregistreur. Pour l'instant, l'acquisition de l'image se fait pendant 8 heures et atteint généralement le colon droit avant que la batterie soit déchargée. Bientôt, il existera des batteries avec 24 et 48 heures d'autonomie dans le but d'explorer la totalité du colon (102).

Elle retrouve :

- un oedème de la muqueuse jéjunale,
- des petits points blanchâtres,
- des plis ayant la forme d'un doigt,
- des lignes incurvées blanches dans la muqueuse jéjunale associées à des lignes parallèles correspondant aux vaisseaux dilatés de la sous-muqueuse,
- la présence d'un liquide chyleux (24).

Les images enregistrées montrent en définitive les vaisseaux capillaires dilatés dans les villosités intestinales et la perte de lymphe dans le tube digestif.

La confirmation histologique des formes distales n'est pas toujours indispensable, leur aspect en entéroscopie par vidéocapsule est pathognomonique.

Cependant, elle pourrait être obtenue par des biopsies réalisées lors d'une entéroscopie à double ballon, une nouvelle méthode endoscopique disponible seulement dans quelques centres (106).

Probablement dans les années à venir, la vidéocapsule endoscopie supplantera la fibroscopie et la coloscopie dans le diagnostic des lymphangiectasies.

IX/ L'histologie

Les lésions spécifiques ne sont pas constantes et les lymphangiectasies sont parfois localisées, ainsi les anomalies peuvent être méconnues si les prélèvements histologiques sont pratiqués en zone saine. Pour ces raisons, les biopsies sont réalisées de façon multiple et étagée. Alors, l'analyse anatomopathologique posera le diagnostic de lymphangiectasies intestinales primitives et exclura les autres pathologies potentielles (11).

1°) Microscopie optique

* Au niveau de la sous-muqueuse

C'est l'atteinte la plus constante qui constitue le véritable stigmatisme de la maladie par la présence d'une stase lymphatique et interstitielle.

Elle est le siège d'un oedème diffus qui épaissit les espaces conjonctifs, et se poursuit parfois dans la muscularis mucosae dont il dissocie les fibres.

A ce niveau, la distension lymphatique est à l'origine soit de véritables « varices », soit de volumineux lacs lymphatiques (qui peuvent faire discuter des lymphangiomes kystiques bénins de la sous-muqueuse constitués de logettes multiloculées).

Quelques lymphatiques dilatés contiennent des lipophages. Contrairement aux lymphatiques normaux, ils possèdent une substance qui est colorée par le bleu de méthylène.

A l'extrémité des villosités, les cellules de l'absorption renferment de nombreuses gouttes de lipides à leur base.

Au contact des lymphangiectasies, on note également un amas lymphoïde de la sous-muqueuse (32) (42).

Les villosités adjacentes intestinales sont normales (109).

* Au niveau de la muqueuse

Il existe un important oedème soulevant par endroit le revêtement épithélial et pouvant réaliser alors un décollement de la basale.

En contraste avec cet aspect congestif du mésenchyme villositaire, les lymphatiques apparaissent habituellement « vides ».

La description de véritables lymphangiectasies localisées n'est pas retrouvée dans la majorité des cas, ceci peut s'expliquer par « l'autonomie » du lymphatique villositaire qui est protégé des variations de pression d'aval par les couches musculaires lisses sous-jacentes. Parfois, le lymphatique peut prendre un aspect de massue caractéristique.

La lamina propria est envahie de macrophages au cytoplasme spumeux, comportant des graisses neutres.

Le chorion est le siège d'un discret infiltrat inflammatoire polymorphe.

* La séreuse est dilatée.

Le calibre des lymphangiectasies croît de la villosité vers la séreuse : elles forment de volumineuses lacunes dans la couche externe de la musculature et prennent un aspect angiomateux dans la séreuse.

2°) Microscopie électronique

Dans la lumière digestive, on aperçoit quelques lymphocytes et de nombreux chylomicrons.

Autour des lymphatiques, des fibres de collagène sont plus visibles et plus abondantes que normalement, formant une véritable base.

Il existe une hyperactivité endothéliale avec de nombreuses vacuoles de pinocytose et de nombreux liposomes. Aussi, il y a une augmentation du nombre de filaments endothéliaux pouvant être en relation avec l'accroissement de la pression hydrostatique dans la lumière lymphatique.

Les chylomicrons sont retrouvés, outre dans la lumière digestive, mais aussi dans les espaces intercellulaires et extracellulaires de la lamina propria; ceci étant dû à l'obstruction des lymphatiques.

On voit une augmentation de la quantité des graisses dans la lumière digestive, dans les vacuoles de pinocytose, dans les espaces intercellulaires et dans l'endothélium.

La lamina basal est plus importante dans les lymphangiectasies.

De nombreuses fibres de collagène sont présentes à l'extérieur de la lamina propria.

Les lymphocytes et les macrophages contiennent des lipophages (108).

L'endothélium lymphatique, très fin, discontinu, présente de véritables « trous ». Ces lacunes se situent dans les espaces intercellulaires et laissent s'écouler la lymphe. Elles sont vraisemblablement responsables de la déperdition protéique intestinale (22).

La muqueuse est recouverte d'une substance chylomicron-like provenant de la lumière intestinale (6).

3°) Etude histochimique

Grâce à l'immunofluorescence, on retrouve une réduction des cellules immunocompétentes sécrétant des Ig A, ainsi qu'une infiltration polymorphe du chorion, particulièrement au niveau des lymphatiques. A leur niveau, des nodules jaunâtres sont aperçus et correspondent aux formations pseudo-kystiques décrites précédemment. Ils paraissent refouler la lumière lymphatique, ou la combler presque entièrement. Il s'agit d'amas de cellules se présentant comme des lipophages spumeux, ne prenant pas le P.A.S et renfermant des graisses neutres.

A un plus fort grossissement apparaissent des vacuoles contenant des cristaux en immersion. Ce sont des granulomes de résorption, constitués autour d'un processus chimique engendré soit par l'épanchement graisseux, soit par le produit de contraste utilisé en lymphographie lorsque celui-ci reflue vers les lymphatiques mésentériques. La lamina propria en est particulièrement riche (32).

Les chylomicrons et les protéines lymphatiques précipitent dans les voies lymphatiques dilatées sous coloration SOUDAN III (8).

La musculature apparaît à la coupe colorée en rouge brun dans sa couche externe par un pigment lipofuscine, dont la présence est attribuée à une déperdition en vitamine E. Lorsqu' apparaît cette pigmentation, l'hypoalbuminémie serait toujours présente, car il existe une relation étroite entre le métabolisme protéique et la vitamine E, dont la carence entraînerait l'oxydation progressive des constituants cellulaires et la production de lipofuscine (11).

Il faut savoir que dans la sous-muqueuse les lymphangiectasies sont observées tant lors des lymphangiectasies primitives que secondaires. Par contre, au niveau de la muqueuse, les lymphangiectasies ne sont pas toujours retrouvées, et si elles le sont, ces dernières sont alors très évocatrices sinon pathognomoniques de la maladie de Waldmann (32).

Mais aussi retenons que les lymphangiectasies ne sont pas spécifiques puisqu'il existe des lymphangiectasies fonctionnelles qui peuvent s'observer chez des sujets normaux.

X/ Génétique et association à d'autres pathologies

1°) Les formes familiales

La plupart des observations concerne des cas sporadiques.

De rares formes familiales ont été rapportées. Le Bougeant décrit le cas d'une mère de 63 ans et de sa fille âgée de 40 ans qui présente une maladie de Waldmann, particulière pour le début d'expression clinique à l'âge adulte et l'histoire familiale.

Le diagnostic est facilement posé chez la fille grâce aux biopsies duodénales qui mettent en évidence les lymphangiectasies. Par contre, la mère présente bien les principaux signes cliniques et biologiques, mais les biopsies sont négatives.

Le diagnostic de Waldmann est alors retenu pour cette dernière compte tenu de l'histoire familiale (62).

On peut également citer le cas d'une famille où trois des cinq enfants (deux filles et un garçon) dans une même fratrie sont affectés alors que les parents ne présentaient aucun signe de la maladie (80).

Parfois, il existe un contexte de consanguinité (99).

On peut donc conclure à des formes familiales avec une transmission autosomique dominante avec une pénétration et une expression variable.

2° Cas particulier de la grossesse

La grossesse ne semble pas aggraver en général la pathologie digestive bien que l'on puisse craindre une intensification de l'hypoprotidémie, du syndrome oedémateux, ou de la carence en vitamines liposolubles. De même, le foetus ne présente aucune complication telle qu'un retard de croissance in-utéro ou un syndrome hémorragique. Quemere rapporte l'observation d'une femme de 39 ans souffrant d'une maladie de Waldmann dont la grossesse se déroule sans difficultés avec un accouchement par voie basse à 39 semaines d'aménorrhée d'un enfant présentant à la naissance une bonne adaptation cardio-respiratoire, et à l'âge de 6 mois aucune symptomatologie pouvant évoquer une maladie de Waldmann (88).

Cependant, on décrit dans la littérature deux cas de majoration de l'hypoprotidémie.

Pour conclure, il ne faut pas appréhender la survenue d'une grossesse chez une femme souffrant de lymphangiectasies intestinales primitives, mais simplement renforcer les mesures hygiéno-diététiques chez la mère, surveiller la protidémie, multiplier les examens échographiques. Egalement, il ne faut pas oublier de proposer à la famille un conseil génétique.

3°) L'association à d'autres pathologies

La maladie de Waldmann s'associe à des pathologies nombreuses et variées :

- des syndromes malformatifs complexes,
- des maladies d'ordre général,
- des maladies auto-immunes.

Par ailleurs, il a été observé dans la littérature des cas de maladie de Waldmann associée à des affections néoplasiques.

En effet, plusieurs auteurs décrivent des sujets souffrant de lymphangiectasies intestinales primitives et d'hémopathies lymphoïdes avec une prédominance pour les lymphomes B.

L'origine de l'association avec les lymphomes B pourrait être induite par le déficit immunitaire provoqué par la réduction des lymphocytes T CD4+ et l'hypogammaglobulinémie. Le déficit immunitaire aurait pour conséquence une diminution de la « surveillance » immunitaire des clones normaux. Dans cette relation entre déficit immunitaire congénital ou acquis, il ne faut pas oublier le rôle de virus oncogènes à tropisme lymphoïde. Ainsi, le virus EBV infecte exclusivement les lymphocytes B et provoque une prolifération des cellules B d'abord polyclonale puis monoclonale; quant à l'HTLV rétrovirus, il contamine préférentiellement les lymphocytes T CD4+ (51).

Dans la plupart de ces observations, le traitement du lymphome par chimiothérapie, renforcé parfois par des séances de radiothérapie, a permis une rémission des lymphangiectasies (61) (100).

La physiopathologie de cette association est encore aujourd'hui très obscure. Plusieurs hypothèses ont été évoquées et la plus probable correspondrait à l'existence d'un processus inflammatoire indéfini chez ces patients qui par les effets de la chimiothérapie type CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone) ou de la radiothérapie, serait inhibé. Ces deux traitements réduiraient la perméabilité des lymphatiques en empêchant la production de la bradykinine et de la sérotonine (19).

On pourrait penser que ce déficit immunitaire au cours des lymphangiectasies intestinales primitives constitue une prédisposition aux affections néoplasiques.

Annexe 15 : Principales pathologies associées à la maladie de Waldmann.

Syndromes d'étiologie génétique	Autres syndromes
<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de Turner - Syndrome de Noonan - Syndrome de Di-George (108) - Syndrome de Lutz Lewandowski (10) - Syndrome d'Imerslund-Gräsbeck - Syndrome de Klippel-Trenaunay-Weber (13) - Syndrome malformatif complexe 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de Gianotti-Crosti - Syndrome spinocérébelleux (47) - Syndrome néphrotique (75) - Syndrome des ongles jaunes (30) (quelques formes familiales)

Maladies d'origine génétique	Autres maladies
<ul style="list-style-type: none"> - Hypobêtalipoprotéïnémie (33) - Aplasia cutis congenita (17) - Pachydermopériostose familiale (98) - Epidermolyse bulleuse dystrophique - Angiome cutané (86) - Maladie d'Ehlers-Danlos - Incontinentia pigmenti achromians (89) - Mucoviscidose (15) - Ataxie téléangiectasie (60) - Déficit en Ig A - Maladie de Milroy (12) - Maladie de Pelletier (81) - Anomalie de rotation digestive (104) 	<ul style="list-style-type: none"> - Diarrhée grave rebelle du nourrisson - Intolérance lait de vache - Hépatite chronique (23) - Cirrhose, hépatite B avec foie cirrhotique (64) - Diabète type II - Hypoparathyroïdie (76) - Lipome - Erythème nécrolytique migrateur (10) - Psoriasis - Sclérodermie - Lupus érythémateux disséminé (82) - Maladie de Behçet (quelques formes familiales) (72) - Maladie coeliaque - Thrombocytose - Maladie de Castleman - Macroglobulinémie - Fibrome rétrobulbaire (71) - Lambliase

Maladies d'origine génétique	Autres maladies
	<ul style="list-style-type: none"> - Ankylostome (50) - Hypospadias - Cholestéatome - Verrues plantaires (66) - Asthme (20)(48)

Pathologies lymphatiques
<ul style="list-style-type: none"> - Lymphangiectasie intestinale primitive colique - Lymphangiohamartome - Lymphangiome - Lymphangiectasies osseuses et pulmonaires (20)

Pathologies lymphoïdes
<ul style="list-style-type: none"> - Hyperplasie nodulaire lymphoïde - Leucémie aigue lymphoblastique - Lymphomes - Maladie de Waldenström

XI/ Les mesures thérapeutiques

Les moyens thérapeutiques mis à notre disposition sont limités et il n' y a pas d'attitude consensuelle. Le traitement de la maladie de Waldmann repose sur des bases physiopathologiques dont le but est de réduire la formation et le flux de lymphes au niveau des canaux ectasiés de l'intestin, afin de rendre la pression lymphatique supportable pour leur paroi (60).

Les mesures thérapeutiques impliquent le contrôle des symptômes et sont essentiellement médicales.

En dehors des mesures symptomatiques et étiologiques, d'autres schémas thérapeutiques sont appliqués comme le régime riche en triglycérides à chaîne moyenne, pour de rares cas l'usage de la chirurgie et des corticoïdes; de nouveaux traitements apparus récemment remportent quelques succès.

1°) Les mesures diététiques

Elles sont essentielles dans le traitement des lymphangiectasies intestinales.

* La première modification diététique implique un régime pauvre en graisses avec une réduction des apports en triglycérides à chaîne longue, inférieurs à 50 g par jour et à leur substitution par des triglycérides à chaîne moyenne. Ce type de régime doit être poursuivi à vie (58).

Les triglycérides à chaîne moyenne sont constitués d'acides gras de moins de 12 atomes de carbone, qui, contrairement aux triglycérides à chaîne longue augmentent le débit lymphatique dans le système lymphatique, court-circuitent cette voie et atteignent directement le système porte. Ainsi, la circulation lymphatique va être soulagée et la production de lymphes au niveau intestinal réduite.

Les triglycérides à chaîne moyenne sont des produits semi-synthétiques, préparés à base de produits naturels : huile de coco, de noix et de soja. Ce type de régime impose la suppression à vie des graisses d'assaisonnement et la limitation voire l'exclusion des aliments contenant des graisses cachées (34) (annexe 16).

Certains auteurs proposent un élargissement de ce régime dans les affections les moins sévères, autorisant la consommation de viandes blanches et de poissons à l'exclusion des fumés, des oeufs de maquereau, de l'anguille, de l'anchois, du thon, du hareng et du saumon.

En commerce, le produit le plus disponible pour les enfants est un lait spécialement formulé, le PORTAGEN®. Pour la cuisine, la margarine CERES® et l'huile LIPROCIL® sont mises à disposition pour les patients; l'utilisation de cette dernière chez un homme de 74 ans à la posologie de 84 g par jour, lui a permis de perdre 12 kg en 1 an (2).

Il est important de maintenir à vie ce régime d'exclusion des graisses à chaîne longue, même chez les personnes asymptomatiques, car les rechutes peuvent être bruyantes et difficiles à contrôler lors de l'élargissement du régime, souvent auto-prescrit (74).

Annexe 16 : Principes du régime sans graisses strict (34).

Groupes d'aliments	Aliments autorisés	Aliments interdits
- Produits laitiers	- Lait écrémé - Yaourt maigre - Fromage blanc à 0 %	- Lait entier, demi écrémé, fromage - Yaourt au lait entier
- Viandes		- Toutes
- Poissons		- Tous
- Oeufs	- Blanc d'oeuf	- Jaune d'oeuf
- Légumes	- Frais, en conserve ou surgelés ou naturels	- Légumes cuisinés avec matières grasses
- Fruits	- Frais, au sirop, secs, cuits, jus de fruits	- Fruits oléagineux : avocats, cacahuètes.....
- Féculents	- Pomme de terre, pâte, riz, semoule, farine, pain	- Tous (sauf ceux de la liste autorisée), biscottes, viennoiserie
- Produits sucrés	- Sucre, gâteau « faits maison » sans matières grasses, meringue, confiture, sorbet, miel	- Chocolat et préparations dérivées, caramel, glace, pâte d'amande
- Matières grasses		- Végétales et animales
- Boissons	- Eau plate, gazeuse, café, thé, tisane, sodas, - Alcools	- Au lait non écrémé ou avec des jaunes d'oeufs - Bouillon de viandes
- Divers	- Epices, aromates, sel, poivre, moutarde, oignon, vinaigre, ketchup, concentré de tomate	- Sauces préparées du commerce - Olives, snacks apéritifs

* La deuxième mesure consiste à prévenir d'éventuelles carences en vitamines liposolubles ADEK et en oligoéléments par leur supplémentation. Il faut, par exemple, compenser la perte de calcium par un apport de 1200 mg par jour (73).

* La troisième mesure doit prévoir une alimentation hyperprotidique correspondant à 15 % de l'apport énergétique quotidien. Il faut faire appel à l'adjonction de poudre de protides et non aux préparations énergétiques industrielles riches en lipides (102).

Malheureusement, certaines de ces mesures diététiques sont coûteuses, et souvent abandonnées par les malades; mais une prise en charge par l'assurance maladie peut être maintenant requise.

Par ailleurs, dans certaines études les nutriments entéraux ou parentéraux sont intéressants.

La nutrition parentérale pratiquée en début de traitement, sur une courte période, permet de réduire le flux de lymphes intestinales et donc l'apparition d'un oedème de la muqueuse (106).

Les études montrent la valeur de la nutrition entérale à débit constant, avec ou sans régime associé, à base de PEGESTEMIL® ou de PEPTI 2000® contenant 4 g de lipides pour 100 g de poudre (74) (48). C'est une méthode sûre, moins coûteuse et plus pratique au domicile (4).

L'évolution clinique est encourageante sous ce traitement par la régression rapide des signes cliniques, mais les troubles biologiques persistent le plus souvent, bien qu'atténués.

2°) Les mesures symptomatiques

Les mesures symptomatiques ont une action sur la rétention hydrosodée, donc sur les oedèmes mais sont de courte durée.

En plus du régime riche en triglycérides à chaîne moyenne, il faut maintenir un régime sans sel strict.

Des diurétiques comme la spironolactone ou le furosémide sont prescrits à faible dose lors des poussées, mais peu d'efficacité à long terme leur est reconnue (23).

Parfois, il est nécessaire de pratiquer des perfusions de veinoglobulines (88).

Pour pallier certaines carences d'apport, des perfusions d'albumine pour les cas les plus sévères, ou une alimentation hypercalorique sont préconisées.

Il a été également relaté l'utilité de l'administration orale d'acide-trans-aminométhyl-cyclohexane carboxylique (71).

Pour soulager les lymphoedèmes importants, les patients peuvent porter une contention élastique conjointement à la pratique de séances de kinésithérapie à type de drainage lymphatique manuel et à la prise de veinotoniques. Il ne faut pas oublier la prévention des thromboses veineuses profondes, toujours par la contention et parfois par l'héparinothérapie. Plus simplement, on peut prendre au quotidien des postures de drainage en surélevant le membre affecté.

Il est impératif de conserver une hygiène stricte pour prévenir les infections locales, et si ces dernières sont installées, il faut disposer rapidement d'antibiotiques ou d'antifongiques (108).

Certains médicaments à visée anti-diarrhée peuvent être utiles .

Enfin, aucune restriction d'activité n'est suggérée, il faut encourager les patients à poursuivre des activités autant que la maladie les y autorise (68).

3°) Le traitement par octréotide

Un nouveau traitement pour les lymphangiectasies intestinales est introduit par Bac en 1995, l'octréotide. Il semble faire ses preuves depuis 1998 dans la maladie de Waldmann, notamment dans les cas réfractaires aux autres thérapeutiques. Il permet dans quelques observations la disparition des oedèmes et des épanchements ainsi que la normalisation de la biologie (64).

C'est un analogue de synthèse de la somatostatine, de longue durée d'action.

Son mécanisme d'action est complexe. On sait actuellement qu'il a un rôle inhibiteur de la sécrétion hormonale de la glande hypophyse (inhibiteur de la sécrétion de l'hormone de croissance et suppression de la sécrétion de LH en réponse au GnRH), du pancréas (inhibe la libération de glucagon et d'insuline), de l'intestin (59). Egalement, il engendre une réduction du flux sanguin splénique pendant une courte durée, un ralentissement du transit en inhibant la libération d'acétylcholine dans le plexus intestinal qui produit alors un effet réducteur sur la mobilité intestinale, et enfin, empêche l'absorption des triglycérides.

Ces actions sont médiées par des récepteurs spécifiques situés sur la membrane cellulaire. Pour l'instant, cinq sous-types ont été identifiés, les 1 et 5 se localisant dans le système intestinal. Ces cinq récepteurs régulent l'activité des canaux ioniques Ca^{2+} , K^{+} , Na^{+} , Cl^{-} et d'enzymes (adénylcyclase, phospholipase C, phospholipase A2, phosphoinositide-3-kinase) responsables de la synthèse ou de la dégradation des seconds messagers intra cellulaires comme AMP cyclique, triphosphate 1-45, inositol, GMP cyclique (39).

L'association d'une action locale et systémique sur le système immunitaire doit être considérée.

La disparition des lymphangiectasies intestinales peut être directement liée à la réduction du flux sanguin intestinal et par la suite du flux lymphatique dans le canal thoracique (57).

Plusieurs auteurs préconisent d'instaurer le traitement par octréotide en même temps que le régime (39) (57).

L'effet secondaire le plus cité est l'apparition de lithiases du cholédoque dans 0,2 % des cas. Mais d'autres effets indésirables ont été reconnus directement liés à l'altération de la mobilité intestinale (nausées, douleurs abdominales, diarrhées) ou à la dégradation des systèmes de contrôles hormonaux (hypo ou hyperglycémie) et des problèmes cardiaques (troubles de la conduction, arythmies).

Des précautions supplémentaires doivent être prises chez les patients souffrant de pathologies rénales (68).

La dose administrée varie de 50 à 200 microgrammes 2 à 3 fois par jour en sous-cutané, mais les voies intra musculaire et intra veineuse sont autorisées. Malheureusement, comme le rapportent plusieurs observations, après un traitement initial pendant quelques semaines, il semble nécessaire de réaliser des doses d'entretien tous les mois afin que les symptômes ne réapparaissent pas (57) (59) (64).

Néanmoins son coût onéreux pourrait limiter son utilisation.

4°) Le traitement par antiplasmine

L'utilisation de l'antiplasmine constitue une alternative thérapeutique en cours de développement lorsque les autres méthodes ont été inefficaces.

L'étude de Kazunori et de ses collaborateurs suppose que le mécanisme d'action relève de la perte excessive protidique à travers la muqueuse, elle-même attribuée à l'accroissement de l'activité fibrinolytique du plasma. A son tour, Matnoff précise que l'activité de la plasmine peut majorer la perméabilité vasculaire.

L'antiplasmine ou acide trans-4-aminométhylcyclohexane carboxylique joue un rôle en modérant l'activité fibrinolytique dans le plasma en augmentant l'activité du plasminogène : ainsi la transformation du plasminogène en plasmine est inhibée (25).

Les doses administrées vont en général de 3 à 16 grammes par jour par voie orale selon les réponses clinique et biologique.

Les patients ainsi traités par antiplasmine voient une résolution de leurs symptômes parallèlement à la normalisation de leur activité fibrinolytique dans le sang mesurée par le temps de lyse des euglobines.

En définitive, cette thérapeutique ne s'adresse qu'à un nombre limité de patients, uniquement ceux qui ont une augmentation de l'activité fibrinolytique dans le sang ou dans les tissus peuvent y répondre, c'est à dire ceux qui ont des lymphangiectasies digestives avec des épisodes hémorragiques (67).

Certains auteurs restent réservés sur l'intérêt thérapeutique de l'antiplasmine (53).

Des précautions sont à prendre dans les cas de dysfonctionnement rénal ou d'antécédents thromboemboliques.

5°) Les corticoïdes

La fonction des corticoïdes est d'inhiber le processus inflammatoire qui majore la perméabilité vasculaire induite par la bradykinine et la sérotonine (98) (99).

Ils sont efficaces plutôt dans les lymphangiectasies secondaires, en rapport avec leurs lésions inflammatoires (39). Seule l'étude de Fleischer rapporte un cas de lymphangiectasies intestinales primitives traité avec succès. Egalement, ils jouent un rôle thérapeutique dans les lymphangiectasies intestinales primitives associées à des lymphomes traités par chimiothérapie type CHOP.

Par ailleurs, on ne doit pas oublier le risque d'infection ou de trouble glycémique si l'on prescrit des corticoïdes au long cours (50).

6°) Le traitement chirurgical

La chirurgie n'est envisagée que dans les cas restreints où la maladie de Waldmann est localisée au grêle. On pratique alors une résection intestinale correspondant aux lymphangiectasies ou une ligature (84).

Egalement, il a été réalisé des anastomoses lympho-veineuses avec dérivation de la lymphe intestinale dans la veine saphène interne (89). On peut exécuter aussi des dérivations péritonéo-veineuses dans le cadre d'ascite chyleuse, suivi en cas d'échec de l'établissement d'anastomoses ganglio-veineuses assurant un drainage lymphatique et la prévention d'un reflux ou flux rétrograde de lymphe dans l'intestin ou encore des anastomoses ganglio-mésentériques (71).

On peut citer de plus les cures de lymphoedèmes, les pleurectomies bilatérales, les péricardectomies, ou encore le traitement palliatif des grandes ascites (16) (78).

XII/ L'évolution et le pronostic

L'évolution de la maladie est très variable, et tous les intermédiaires existent entre les formes mineures non invalidantes qui se découvrent en général à l'âge adulte, et les formes extrêmement sévères voire fatales qui intéressent la pédiatrie (14).

Elle peut mener à une résolution spontanée, fait excessivement rare, ou bien à un développement normal sous l'effet du régime suivi à vie, avec reprise de la croissance, normalisation de la biologie et des lésions histologiques, entremêlé parfois de périodes de rechutes. Ou encore sous l'action de nouvelles molécules, l'octréotide et l'antiplasmine, on assiste parfois à une régression de toute la symptomatologie. L'amélioration est alors parfois temporaire, car pour la maintenir, elle nécessite des injections régulières de ces molécules.

On compte une amélioration chez 23 % des patients, il n'y a pas de changement chez 64 %, et le taux de mortalité est de 13 % (68).

Le pronostic est influencé par différents facteurs :

- l'âge de début des manifestations (les formes néonatales sont de mauvais pronostic);
- l'étendue de la dysplasie du système lymphatique et de la déperdition protidique qui se répercutent sur le développement staturo-pondéral et psychique de l'enfant;
- la gravité des perturbations immunologiques avec les complications malignes hématologiques et les accidents infectieux qui en découlent mais qui sont, en fait, peu fréquents (20) (60) (68).

TROISIEME PARTIE :
LES COLOBOMES OCULAIRES

Le terme colobome, d'origine grecque, veut dire « je mutile ». Le colobome oculaire est une malformation congénitale liée au défaut de fermeture de la fente embryonnaire. Il correspond donc à une fissure pouvant intéresser n'importe quelle structure oculaire : la paupière, la cornée, l'iris, la zonule et le corps ciliaire, la choroïde, la rétine et le nerf optique.

Le colobome peut être rencontré de façon sporadique, ou bien au cours de nombreuses pathologies avec des aberrations chromosomiques ou avec des atteintes multisystémiques, ou encore lors de syndromes complexes d'étiologies plus ou moins connues.

Sur le plan historique, c'est en 1673 que l'anatomiste Danos Thomas Bartholin décrivit pour la première fois un colobome de l'iris, puis en 1821 grâce à l'ophtalmoscope, Van Graefe observa en premier un colobome chorio-rétinien typique. Et c'est surtout en 1937 qu'Ida Man étudia de façon précise les anomalies du développement de l'oeil ainsi que son embryologie.

La fréquence du colobome à transmission autosomique dominante est évaluée à 7 pour 100 000 naissances.

Cette anomalie est souvent associée à une microphthalmie qui est relativement fréquente, 1/2000 naissances, ou parfois à un kyste qui va alors prendre place dans l'orbite.

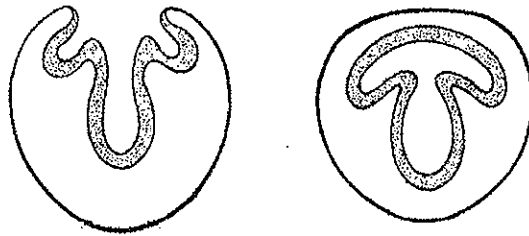
I/ Les généralités

1°) Rappels d'embryologie

Jusqu'à la 3^e semaine de l'embryogenèse, la première ébauche est représentée, avant la fermeture de la gouttière neurale, par deux dépressions symétriques : les fossettes optiques.

Puis, après la fermeture de la gouttière neurale, elles se transforment en vésicules optiques primitives arrondies et saillantes (dont les parois sont constituées identiquement au tube neural), unies au tube neural par le pédicule optique. Elles se trouvent à l'union du télencéphale et du diencephale.

Annexe 17 : Formation des vésicules optiques primitives.

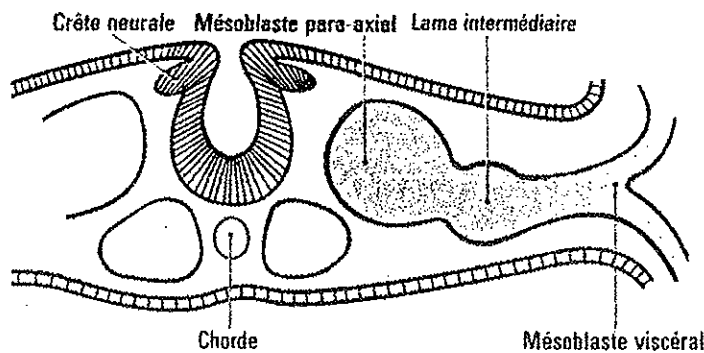


Le mésoblaste céphalique est étalé de part et d'autre du tube neural avec ses deux portions principales séparées par une lame intermédiaire :

- le mésoblaste para axial proche de la corde et qui donnera naissance aux os du crâne, au tissu rétro-oculaire, aux muscles oculomoteurs;
- le mésoblaste viscéral qui conduit à la formation des parois temporale et supérieure de l'orbite.

Ainsi à la fin de la troisième semaine, tous les tissus embryonnaires primitifs de l'oeil et des ses annexes sont en place.

Annexe 18 : Crêtes neurales et mésoblaste d'un embryon humain vers le 19^e jour. (Coupe transversale d'après Tuchmann-Duplessis, Embryologie, Tome I)



Au cours de l'organogenèse, de la 4^o à la 8^o semaine, la cupule optique va se former par aplatissement de la face antérieure et invagination de la face inférieure des vésicules optiques, sous la forme d'une fente embryonnaire qui s'étend tout le long de la tige optique. La cupule optique présente deux feuillets, l'un externe qui donnera l'épithélium pigmentaire, l'autre interne qui amènera au neuro-épithélium. Entre ses deux feuillets, il existe un espace virtuel, résidu de la cavité de la vésicule optique, qui doit normalement disparaître mais demeure un lieu possible de décollement.

De la 5^o semaine jusqu'à la 6^o semaine, la fermeture de la fente foetale débute, aboutissant à la fusion des feuillets externes et des feuillets internes. Il doit y avoir une synchronisation parfaite entre la vitesse de croissance et la vitesse de fusion de ces tissus encore très indifférenciés.

Le colobome survient lorsque les couches internes de la cupule optique ne fusionnent pas, n'aboutissant pas à la formation de la couche neurosensorielle. La couche externe peut présenter le même problème, ce qui provoque alors des défauts choroïdiens (40).

Par contre, si la croissance des couches internes se poursuit seule (sans les couches externes), on assiste à leur évagination à travers la fente embryonnaire persistante, et à la création alors d'un kyste colobomateux. Le kyste est une affection rare (environ 2 % des tumeurs de l'orbite), généralement unilatérale, qui se développe le long de la fente embryonnaire toujours à sa partie inférieure, et qui est responsable d'un oeil microphthalmie (35).

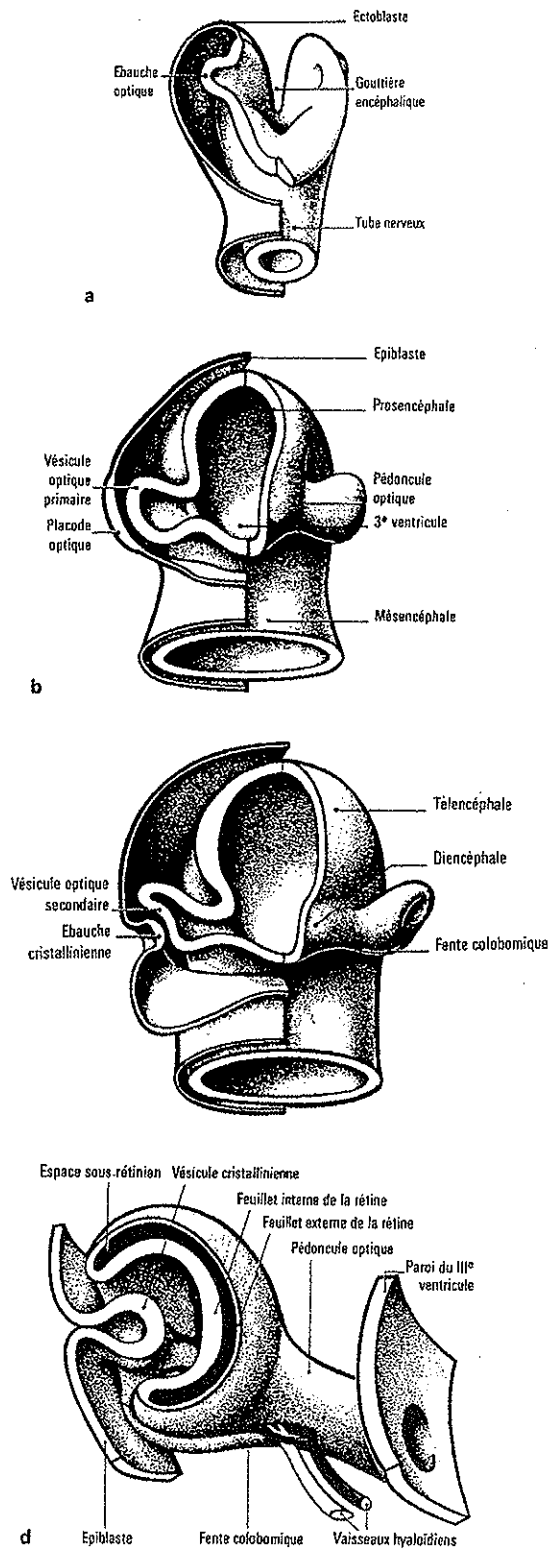
En même temps que se forme la cupule optique, en regard de sa face antérieure, il se produit un épaissement de l'ectoblaste : la placode cristallinienne qui conduira à la formation de la vésicule cristallinienne, puis du cristallin embryonnaire et foetal.

La cupule optique et le cristallin sont entourés d'un véritable lacis vasculaire :

- l'artère hyaloïde (branche de l'artère ophtalmique) qui pénètre dans la fente embryonnaire, puis dans la cupule optique pour gagner la face postérieure du cristallin;
- l'artère marginale, dont les branches s'étalent à la surface de la cupule optique jusqu'à son bord antérieur, où elles s'anastomosent pour donner le « vaisseau annulaire ».

Ce vaisseau fournit les branches antérieures du cristallin et les branches latérales qui vont s'anastomoser avec les branches de l'artère hyaloïde. Ce sont les branches capsulo-latérales.

Annexe 19 : Apparition des ébauches oculaires (d'après Tuchmann-Duplessis).



a) Fossette (3° semaine).

b) et c) Vésicules optiques primaire et secondaire.

d) Cupule optique. Vésicule cristallinienne et vaisseaux hyaloïdiens.

2°) Les différentes formes cliniques des colobomes

a) Le colobome de l'iris

Quand ils sont isolés, les colobomes iriens n'entraînent que rarement des troubles de la vision et n'ont qu'un inconvénient esthétique. C'est l'association avec un colobome chorio-rétinien qui provoque des perturbations sévères de la vision.

Embryologiquement, cette forme de colobome correspond à un défaut de fermeture de l'extrémité distale de la fente embryonnaire.

Le colobome irien se présente dans sa forme typique comme un déficit irien isolé en secteur inféro-nasal, réalisant l'aspect classique de pupille en trou de serrure et dans ce cas là, c'est un colobome total. Il peut être également partiel, et apparaît alors comme une simple déformation de la pupille qui n'est plus ronde.

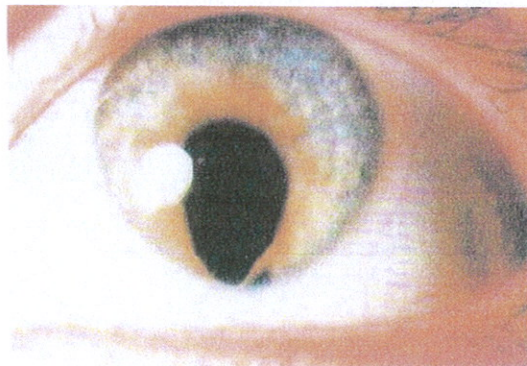
L'absence d'iris à la périphérie laisse voir le corps ciliaire, la zonule et le bord cristallin.

L'emplacement des colobomes atypiques (en dehors de l'axe inférieur) n'a pas été encore bien expliqué.

Le colobome peut être complet intéressant toute l'épaisseur (épithélium et stroma), ou bien être incomplet et n'intéresser qu'une petite partie de l'épaisseur de l'iris.

On peut apercevoir quelques fibres en travers du colobome qui correspondent à des fibres mésodermiques pouvant aboutir à la présence de plusieurs « fausses » pupilles, c'est une polycorie (40).

Annexe 20 : Colobome de l'iris. (Collection Pr Cl. Speeg, Clinique ophtalmologique, HUS Strasbourg)



b) Le colobome du corps ciliaire

Lors d'un colobome du corps ciliaire, procès et zonule font défaut, et un petit colobome cristallinien est habituellement associé. Il est bien visible lorsqu'il coexiste avec un colobome de l'iris.

c) Le colobome du cristallin

Un colobome du cristallin n'est pas un vrai colobome car il ne manque pas de substance. On retrouve juste une rétraction d'un secteur cristallinien.

Le cristallin prend une forme plus aplatie, épaisse ou sphérique avec une encoche à la périphérie, comme il n'y a pas de perte de substance. La lésion correspond à une absence de fibres zonulaires en regard du segment cristallin. Cette anomalie est souvent isolée, et ne s'accompagne pas de perturbations du trabéculum ou de l'angle irido-cornéen, mais parfois peut être associée à des anomalies du corps ciliaire.

Il se développe du 3^o au 4^o mois de vie embryonnaire, au moment où la troisième chambre se forme, en général sous l'effet d'une mauvaise disposition de la zonule exposée pendant cette période soit à des agents toxiques soit à une inflammation résultant d'altérations génétiques.

d) Le colobome chorio-rétinien

Le colobome chorio-rétinien est au sens propre un colobome rétinien : c'est l'absence de fusion des deux feuillets rétiniens de la cupule, et plus particulièrement de l'épithélium pigmentaire qui empêche l'induction de la choroïde correspondante. Alors, apparaît une zone sans rétine ni choroïde fonctionnelle. Ces structures sont remplacées par une sclère blanche nommée membrane intercalaire qui est dérivée de la fusion de la couche interne. Parfois, on peut observer une rétine différenciée dans cette zone, éventuellement vascularisée.

La sclère fine peut être malformée et donner une protusion postérieure, un staphylome plus ou moins étendu.

Il se situe cliniquement en inféro-nasal.

Au fond d'oeil, la défection est corrélée à un point de sclère blanc-jaune, sans différenciation rétinienne ni choroïdienne, parfois bordé de pigments.

Il s'étend de la papille qu'il englobe à la périphérie rétinienne, ou n'occupe qu'une zone limitée, soit périphérique, soit jouxtant la papille, voire intermédiaire. Ces localisations peuvent coexister ou être remplacées par un trouble de la pigmentation de cette zone.

L'acuité visuelle est variable si la papille et la macula sont incluses dans le colobome. Le déficit du champ visuel est souvent moins important que ne laisserait supposer l'étendue de la lésion chorio-rétinienne.

La gravité tient non seulement à son retentissement sur la vision, à son caractère éventuellement génétique, qu'à la survenue de décollement de la rétine qui se produit dans un tiers, ou un quart des cas, souvent dans l'enfance. La déchirure est difficile à trouver, mais son siège est souvent sur la membrane intercalaire ou à la jonction avec la rétine normale.

Cette forme de colobome peut éventuellement atteindre le nerf optique et être associé à un colobome de l'iris, à des membranes de néovascularisations sous rétiniennes, à une atteinte colobomateuse diabétique proliférante, à des anomalies rétiniennes (dysplasies, astrocytomes, rétinoblastomes).

e) Le colobome du nerf optique

Ces anomalies peuvent être isolées ou associées à des colobomes chorio-rétiniens. Elles sont généralement bilatérales mais peuvent être asymétriques. Lorsqu'il existe une composante héréditaire, les colobomes du nerf optique sont transmis selon un mode autosomique dominant, et sont dus à des mutations des deux gènes de la famille PAX.

En fonction de l'importance du défaut tissulaire, on a décrit six types de colobomes papillaires, allant de la petite indentation papillaire à de plus sévères anomalies qui ne permettent pas de reconnaître la papille, alors englobée dans une zone blanchâtre de déficit tissulaire majeur.

Cliniquement, le colobome isolé de la papille intéresse uniquement la partie inférieure de celle-ci qui apparaît anormalement blanche et excavée. Souvent, un aspect de croissant ou de corne inférieure lui est associé, dont la taille varie avec l'importance de l'absence de l'épithélium pigmentaire et de la choroïde adjacente à la papille.

Les vaisseaux ont souvent une disposition anormale, en émergeant parfois du centre de la papille.

Ce type d'atteinte a un retentissement variable sur l'acuité visuelle, parfois très modeste, parfois entraînant une amblyopie. A l'examen du champ visuel, on note une augmentation de la taille de la tache aveugle.

Le colobome du nerf optique, même isolé, doit comme tout colobome induire des examens complémentaires notamment cérébraux, car peuvent s'associer des anomalies comme des encéphalocèles avec hernie du tissu cérébral dans l'ouverture, donnant des exophtalmies ou des tuméfactions palpébrales supérieures, des agénésies ou des dysplasies du corps calleux.

On rapproche du colobome papillaire le « Morning glory syndrome » (papille en fleur de liseron) qui est une malformation de l'oeil non congénitale, habituellement unilatérale et qui s'accompagne d'une vision médiocre. La papille de grande taille, apparaît située dans un plan postérieur à la rétine, comme « enfoncée ». Les vaisseaux émergent de la papille à la périphérie et se dirigent, sans division, de façon radiaire sur la rétine comme les rayons d'une roue.

f) Les colobomes palpébraux

Les colobomes palpébraux appartiennent au groupe des fentes faciales et se définissent par un déficit de la marge palpébrale.

Il existe plusieurs hypothèses pour expliquer la pathogénie (40).

Les colobomes les plus purs sont situés sur la paupière supérieure et se localisent, dans la majorité des cas à l'union du 1/3 interne et du 1/3 moyen de la paupière. La fente est alors quadrangulaire quand elle est totale (1/3 interne) ou triangulaire si elle est incomplète (fissure centrale). Au niveau du colobome, on note une disparition de la ligne ciliaire, des glandes, du tarse, tandis que la berge est arrondie, hypoplasique et déviée.

Le colobome de la paupière inférieure est plus rare, se situant à l'union du 1/3 moyen et du 1/3 externe. Il est bilatéral dans 20 % des cas, et n'intéresse pas la totalité de l'épaisseur. Il est souvent associé à une atteinte générale.

Devant l'existence d'un colobome palpébral, il faut rechercher d'éventuelles anomalies associées à un même axe ou à un axe différent sur la peau et le squelette, à des manifestations systémiques.

La prise en charge thérapeutique chirurgicale dépend du degré d'urgence : importance du colobome, signes associés, souffrance de l'épithélium cornéen. Elle doit restaurer une protection du globe pour éviter le développement d'une amblyopie de déprivation (1).

3°) Les complications

Un colobome chorio-rétinien peut donc s'accompagner de décollement de la rétine et de cataracte. On a décrit des décollements associés à des colobomes cristallins, mais ce sont surtout les colobomes papillaires qui peuvent donner des décollements de la rétine par communication de l'espace virtuel situé entre les deux feuillets rétiniens et l'espace sous-arachnoïdien ou bien l'espace vitréen. Le risque de décollement rétinien augmente avec l'âge.

Une association colobome et rétinoblastome doit faire évoquer et rechercher une délétion 13p-.

Des néovascularisations sous-rétiniennes doivent être traitées par laser, en fonction de leur emplacement et de leur importance.

N'oublions pas les ulcérations cornéennes, conséquences d'un colobome palpébral supérieur (35).

II/ Les étiologies

Les étiologies sont multiples car les colobomes se trouvent associés à diverses pathologies pour lesquelles ils ne sont pas spécifiques.

Plusieurs auteurs ont proposé des classifications, la plus simple et qui semble faire autorité est celle de R. Pagon.

1°) L'origine génétique des colobomes

a) Le colobome isolé

Le colobome oculaire isolé a une transmission autosomique dominante en général, avec une expressivité variable des gènes, responsables de malformations de degré de gravité diverse allant d'un colobome de l'iris à l'anophtalmie. Dans une famille présentant une transmission autosomique dominante, on a calculé qu'un individu sans anomalie a 8,6 % de risque d'avoir un enfant avec un colobome. Il existe une hétérogénéité clinique au sein d'une même famille.

La transmission autosomique récessive est plus rare.

Les colobomes à hérédité autosomique dominante ou récessive sont habituellement isolés, néanmoins il est important de rechercher une atteinte systémique, en particulier si la malformation oculaire est bilatérale.

Dans une série de 82 patients, on a constaté 27 % d'atteinte viscérale, 21% de surdité, 20 % de retard mental, 34 % avaient un colobome entrant dans le cadre d'un syndrome connu et 6 % avaient une anomalie chromosomique (40).

b) Les colobomes entrant dans un cadre malformatif héréditaire (35)

(40)

α) Lié à l'X

* Le syndrome de Lenz

- Hérédité : récessive liée à l'X.

- Aspects cliniques :

+ Anomalies oculaires : associe au colobome uvéal une microophtalmie, une blépharoptosis et une cataracte congénitale.

+ Manifestations générales : microcéphalie, faciès caractéristique avec oreilles dysmorphiques, anomalies dentaires et squelettiques, nanisme, parfois des anomalies rénales et un retard mental.

*** Le syndrome d'Aicardi (identifié en 1965)**

- Hérédité : dominante liée à l'X.

- Localisation génique : Xp22.3.

- Aspects cliniques :

+ Anomalies oculaires : colobome de la papille optique associé à une ou plusieurs plages d'agénésie chorio-rétinienne caractéristique à l'emporte-pièce, microphthalmie et persistance de la membrane pupillaire.

+ Manifestations générales : létal chez les garçons, spasme en flexion chez la fille, agénésie du corps calleux, retard mental, anomalies vertébrales, hypotonie, épilepsie.

*** Le syndrome de Goltz**

- Hérédité : touche dans 88 % des cas des femmes évoquant une transmission liée à l'X.

- Localisation génique : 9q32-qter.

- Aspects cliniques :

+ Anomalies oculaires : colobome, microphthalmie, aniridie, ectopie cristallinienne, anomalie pigmentaire rétinienne, trouble cornéen, strabisme, nystagmus, blépharoptosis, photophobie et obstruction des canaux lacrymaux.

+ Manifestations générales : cutanées (atrophie et pigmentation faciale, télangiectasie du tronc et des extrémités, papillomatose muqueuse et périorbitaire), retard statural, asymétrie faciale, anomalies squelettiques touchant les doigts et les orteils, parfois un retard mental sévère, spina bifida, hernie inguinale ou ombilicale.

*** Le syndrome cérébral-cérébelleux-colobome**

- Hérédité liée à l'X.

- Aspects cliniques :

+ Anomalies oculaires : colobome avec vision défectueuse.

+ Manifestations générales : hypotonie, retard mental, accès d'hyperpnée, hypoplasie cérébelleuse, dilatation ventriculaire.

- Diagnostic différentiel : le syndrome de Joubert.

*** Le syndrome d'Abruzzo-Erickson ou syndrome CHARGE-like**

- Hérédité : transmission récessive liée à l'X.
- Aspects cliniques : association d'une fente palatine, d'un colobome, d'un hypospadias, d'oreilles larges et proéminentes avec surdité, d'une petite taille et d'une synostose radio-cubitale.

*** La maladie de Bloch-Sulzberger**

- Hérédité : transmission dominante liée à l'X avec des formes familiales Xq28 et des formes isolées Xq21.
- Aspects cliniques : hypopigmentation cutanée, alopecie, anomalies dentaires, petite taille, anomalies neurologiques, inflammations récidivantes, anomalie pigmentaire chorio-rétinienne, cataracte, nystagmus.

β) Lié aux autosomes

*** Le syndrome de Meckel**

- Hérédité : transmission autosomique létale.
- Aspects cliniques :
 - + Anomalies oculaires : colobome, dysgénésie du segment antérieur, dysplasie rétinienne, anophtalmie, anomalies des paupières, cataracte.
 - + Manifestations générales : microcéphalie, encéphalocèle occipitale, polydactylie, polykystose rénale.
- Diagnostics différentiels : Trisomie 13-15, syndrome de Smith-Lemli-Opitz.
- Diagnostic prénatal : recherche d'anomalies du tube neural.

*** Le syndrome de Sjögren-Larson**

- Hérédité : transmission autosomique récessive.
- Aspects cliniques :
 - + Anomalies oculaires : microophtalmie, colobome, rétinopathie pigmentaire atypique, hypertélorisme, ichtyose palpébrale.
 - + Manifestations générales : microcéphalie, méningocèle, spasticité, épilepsie, oligophrénie.

*** Le syndrome de Fraser ou syndrome de cryptophtalmie-syndactylie-agénésie rénale**

- Hérédité : transmission autosomique récessive.

- Aspects cliniques : Thomas en 1886 définit des critères diagnostics majeurs et mineurs; pour affirmer un syndrome de Fraser, il faut l'association d'un critère majeur et de quatre critères mineurs, ou bien deux critères majeurs et un critère mineur.

+ Critères majeurs : cryptophtalmie, syndactylies, malformations génitales.

+ Critères mineurs : malformation du nez, oreilles, bouche, retard mental, agénésie rénale.

+ Autres signes ophtalmiques dans 93 % des cas et souvent bilatéraux : colobome palpébral, kyste dermoïde épibulbaire, énophtalmie, anomalies des cils et cristallinienne.

- Prise en charge : chirurgicale avec reconstruction des malformations palpébrales.

*** Le syndrome de Joubert**

- Hérédité : transmission autosomique récessive.

- Gènes impliqués :

+ JBTS 1 sur le bras long du chromosome 9 en 9q34.3.

+ JBTS 1 en 17p11.2 avec délétion du bras court du chromosome 17.

+ AHI 1 sur le bras long du chromosome 6 en 6q23.3.

+ Nommé CORS 2 ou JBTS 2 sur le bras court du chromosome 11 en 11p12-q13-3.

+ NPHP 1 en 2q13.

- Aspects cliniques :

+ Anomalies oculaires : colobome chorio-rétinien ou du nerf optique, dystrophie rétinienne atypique, amaurose congénitale, troubles de la mobilité oculaire, responsables d'une profonde malvoyance ou d'une cécité.

+ Manifestations générales : hypoplasie du vermis, dysmorphie avec front proéminent, implantation basse des oreilles et haute des sourcils, épicanthus, tachypnée en période néonatale, retard de développement psychomoteur et mental, hypotonie.

*** Le syndrome de Treacher Collins**

- Hérédité : la transmission est de dominance irrégulière.

- Gène impliqué : TCOF 1 avec une délétion 5-BP au niveau de l'exon 22 en 5q31.3-32.

- Aspects cliniques :

+ Anomalies oculaires : colobome palpébral inférieur, uvéal, cataracte, microophtalmie, hypoplasie papillaire.

+ Manifestations générales : faciès de poisson par enfoncement malaire, malformations auriculaires, micrognathie, fente palatine, surdité, anomalies squelettiques et du tractus intestinal.

*** Le syndrome rein-colobome ou syndrome papillorénal**

- Hérédité : transmission autosomique dominante à expression variable.
- Gène impliqué : PAX 2 dans 50 % des cas.
- Aspects cliniques : il correspond à l'association d'une anomalie rénale (hypoplasie rénale ou reflux vésico-urétéral) et parfois une dialyse ou une transplantation rénale s'avère nécessaire, à une dysplasie du disque optique.

*** Le syndrome otodental ou dysplasie otodentale ou otodontodysplasie familiale ou syndrome oculo-oto-dental**

- Hérédité : transmission autosomique dominante, bien que de rares cas sporadiques ont été rapportés.
- Gènes impliqués :
 - + L'étude de Gregory-Ewans retrouve une délétion du gène FGF 3 (pour la partie otodentale) et une délétion du gène FADD (Fas-Associated Death Domain pour le colobome) au niveau du locus 11q13.
 - + Pour d'autres le locus de ce syndrome se localise en 20q13.1 à l'intérieur d'une localisation chromosomique 12.cM.
- Aspects cliniques :
 - + Anomalies oculaires : défaut de pigmentation de l'iris, colobome chorio-rétinien, microcornée, microphthalmie.
 - + Manifestations générales : une atteinte des canines et des molaires de la première dentition ou de la définitive, une perte auditive (44).

*** La dysostosis acrofacial de Nager**

- Hérédité : la plupart des cas sont sporadiques mais il existe des études avec une transmission autosomique dominante; alors le gène impliqué se situe en 9q32 et pourrait être ZFP 37.
- Aspects cliniques :
 - + Anomalies oculaires : colobome de la paupière supérieure et inférieure, bilatéral et symétrique, ptosis de la paupière.
 - + Manifestations générales : anomalies complexes cranio-faciales avec micrognathie entraînant une mortalité périnatale de 20 % en rapport avec une détresse respiratoire, hypoplasie faciale grave, implantation basse des cheveux, hypoplasie partielle ou totale des pavillons, synostosis radio-ulnaire.

*** Le syndrome de Warburg**

- Hérédité : transmission autosomique récessive.

- Aspects cliniques :

+ Anomalies oculaires : colobome, leucome cornéen, dysplasie rétinienne, non attachement congénital de la rétine.

+ Atteintes du système nerveux central : hydrocéphalie avec dilatation ventriculaire, microcéphalie, absence de gyrus cérébral, encéphalocèle et retard mental profond. Le pronostic vital est réservé.

*** Le syndrome de Franceschetti ou dysostose mandibulofaciale**

- Hérédité : transmission autosomique dominante avec pénétration quasi complète mais avec une expressivité variable.

- Gène muté : TCOF 1 localisé sur l'extrémité du bras long du chromosome 5 en 5q32-33.1.

- Etiologie : résulte probablement d'une anomalie de la migration cellulaire de la crête neurale des 1° et 2° arcs branchiaux.

- Aspects cliniques :

+ Anomalies oculaires : colobome de la partie externe des paupières inférieures.

+ Manifestations générales : obliquité anti-mongoloïde bilatérale des fentes palpébrales, hypoplasie malaire ou mandibule, fentes faciales n° 6, 7, 8 selon la classification de Tessier, malformations des oreilles, implantation atypique des cheveux.

*** Le syndrome de Noonan**

- Hérédité : pour le type I, la transmission est autosomique dominante, pour le type II extrêmement rare, la transmission est autosomique récessive.

- Gène muté : PTN 11 situé en 12q24.

- Aspects cliniques :

+ Anomalies oculaires : hypertélorisme, colobome chorio-rétinien, cataracte, dystrophie cornéenne.

+ Manifestations générales : obliquité anti-mongoloïde des fentes palpébrales, épicanthus, ptosis, ptérygium colli.

*** Le syndrome de Golberg- Shprintzer**

- Hérédité : transmission autosomique récessive .

- Gène muté : FBN 1 localisé en 15q21.1.

- Aspects cliniques :

+ Anomalies oculaires : colobome irien, ptosis, hypertélorisme.

+ Manifestations générales : maladie de Hirschsprung, mégacolon, microcéphalie, petite taille, fente palatine.

*** Le syndrome de Donnai-Barrow**

- Hérédité : transmission autosomique récessive.

- Aspects cliniques :

+ Anomalies oculaires : colobome de l'iris, hypertélorisme, myopie, décollement de la rétine.

+ Manifestations générales : agénésie du corps calleux, anomalies cranio-faciale et cardiaque, retard mental (65).

*** Le syndrome de Baraitser-winter**

- Hérédité : transmission autosomique récessive.

- Aspects cliniques :

+ Anomalies oculaires : colobome de l'iris et de la choroïde, microphthalmie, hypertélorisme.

+ Manifestations générales : microcéphalie, dilatation ventriculaire, atteintes cranio-faciales.

*** Le syndrome de Laurence-Moon-Biedl-Bardet**

- Hérédité : transmission autosomique récessive.

- Aspects cliniques : troubles visuels (colobome, rétinite pigmentaire), obésité, retard mental, aplasie génitale, polydactylie, anomalies rénales, cardiaques et neurologiques.

*** Le syndrome de Stickler**

- Hérédité : transmission autosomique dominante.

- Aspects cliniques : myopie grave avec décollement de la rétine, dégénérescence vitréo-rétinienne, surdité, fente palatine, micrognathie, anomalies squelettiques, hyperlaxité ligamentaire.

*** Le syndrome d'Ellis Van Creveld**

- Hérédité : transmission autosomique récessive.

- Aspects cliniques : anomalies oculaires occasionnelles, dysplasie thoracique, petite taille, polydactylie post axiale, anomalies unguéales.

*** La maladie de Crouzon**

- Hérédité : transmission autosomique dominante.
- Aspects cliniques : troubles visuels, dysostose cranio-faciale.

*** Le syndrome de Kartagéné**

- Hérédité : transmission autosomique récessive.
- Aspects cliniques : anomalies oculaires multiples, situs inversus, bronchiectasies, sinusite chronique, atteintes cardio-vasculaires et rénales, surdité.

*** Le syndrome de Temtam**

- Hérédité : transmission autosomique récessive, mutation des gènes VAX 1, ASXL 2 et ZNF 462.
- Aspects cliniques : agénésie du corps calleux, dilatation des ventricules cérébraux, colobome oculaire, dislocation du cristallin, myopie, anomalies cranio-faciales et du squelette, retard mental, dilatation aortique.

Exceptionnellement, on peut citer la maladie d'Hallerman Streiff François et le syndrome de Pierre Robin.

c) Colobomes associés à des phacomatoses

*** Le syndrome de Sjögren-Larson**

- Hérédité : transmission autosomique récessive.
- Aspects cliniques :
 - + Anomalies oculaires : microphthalmie, colobome, rétinopathie pigmentaire atypique, hypertélorisme, ichtyose palpébrale.
 - + Manifestations générales : microcéphalie, méningocèle, spasticité, épilepsie, oligophrénie.

*** La sclérose tubéreuse de Bourneville**

- Hérédité : transmission autosomique dominante (dans 50 % des cas en 9q34-1 et pour l'autre moitié en 1.6p13-3).
- Aspects cliniques : anomalies de phacomatoses oculaires, épilepsie, retard mental, tumeur rénale, adénomes sébacés.

d) Colobomes s'intégrant dans des syndromes congénitaux d'origine imparfaitement connue

* Le syndrome de Goldenhar ou dysplasie oculo-auriculo-vertébrale ou microsomie hémifaciale

C'est une affection congénitale en rapport avec un arrêt du développement des 1° et 2° arcs branchiaux.

Ce syndrome présente une hétérogénéité génétique : la forme sporadique concerne 90 % des sujets, néanmoins le cas d'une famille avec une transmission autosomique dominante a été rapporté. Le gène impliqué dans ce syndrome est localisé en 14q32.

Il est le plus souvent unilatéral. On observe des kystes dermoïdes épibulbaires, des appendices pré-auriculaires, une fistule orale, une dysostose mandibulaire, des anomalies vertébrales, cardio-vasculaires, rénales, urinaires, un retard mental. Dans les formes majeures, il existe une absence de développement de l'hémiface avec hypoplasie mandibulaire.

Un colobome de la paupière supérieure peut accompagner le dermoïde du limbe ainsi qu'une obstruction lacrymale.

* Le syndrome de CHARGE

- L'acronyme signifie : C : Colobome; H : Heart pour cardiopathie congénitale; A : Atrésie des choanes, R : Retard mental et du développement, G : hypoplasie Génitale, E : malformation auriculaire (Ear) avec surdité.

- Hérédité : les formes sporadiques sont les plus fréquentes, il peut être lié à un arrêt de développement entre la 5° et la 6° semaine de gestation. La plupart des patients ont un caryotype normal, à l'exception d'un cas avec un caryotype 46 XY rapporté chez une fille.

Une récente publication concernant deux transmissions intra familiale (selon un mode dominant) a souligné la présence d'une mutation du gène CHD 7 (28).

- Aspects cliniques : on est confronté à un syndrome de CHARGE si un patient possède 4 critères majeurs (les quatre C : colobome, atrésie des choanes, anomalies nerveuses cérébrales et anomalies caractéristiques des oreilles), ou bien 3 critères majeurs et 3 critères mineurs.

+ Anomalies oculaires : colobome de l'iris ou s'étendant jusqu'à la rétine concerne 80 % des patients, uni ou bilatérale.

+ Manifestations générales : malformations cardiaques congénitales dans 75-80 % des cas, atrésie des choanes, retard de croissance et de développement non présent à la naissance mais s'observe par la suite, retard mental, trouble du comportement (autisme), défaut de développement des organes génitaux, anomalies des oreilles dans 80-100 % des malades, paralysie faciale et trouble de l'olfaction.

*** Le syndrome cervico-acoustique de Wilderwanck**

- Aspects cliniques : association d'une malformation cervicale de Klippel Feil (absence apparente du cou, la tête étant directement posée sur le tronc), d'une surdité, et du syndrome de Duane.

En 2006, Kamoun, rapporte une observation chez un nourrisson de sexe féminin de 15 mois, caractérisée par la réunion d'un syndrome oculo-cervico-acoustique à un colobome chorio-rétinien inférieur englobant la papille (55).

e) Les colobomes associés à des anomalies chromosomiques

Il existe de nombreux syndromes colobomateux associés à des anomalies chromosomiques.

*** La trisomie 13 ou syndrome de Patau Reese**

- Anomalies oculaires : dysplasie rétinienne, persistance et hyperplasie du vitré primitif, cataracte, décollement de la rétine, atrophie optique, glaucome, microphthalmie, colobome.

- Atteintes systémiques : anomalies cardiaques, rénales, respiratoires, digestives, génitales, du système nerveux central, surdité, fente palatine, retard mental, avec évolution fatale en trois mois.

*** La trisomie 18 ou syndrome d'Edwards**

- Anomalies oculaires : atteinte palpébrale, glaucome congénital, dépigmentation rétinienne, microphthalmie, colobome, atrophie optique, hypertélorisme, cataracte.

- Atteintes systémiques : dysmorphie faciale, cryptorchidie, communication inter-ventriculaire, retard mental, doigts fléchis, déformation des pieds, reins en fer à cheval; la survie ne dépasse pas deux mois.

*** La trisomie 8 en mosaïque**

- Anomalies oculaires : hypertélorisme, strabisme, cataracte, hétérochromie irienne, microphthalmie, colobome.

- Atteintes systémiques : arriération mentale, anomalies auriculaires, déformations palatines, malformations cardio-vasculaires et génitales, difformité des lèvres et des doigts.

*** Triploïdie**

- Anomalies oculaires : cataracte, glaucome, microphthalmie, colobome, hypertélorisme.

- Atteintes systémiques : anomalies des doigts, cardiaques, rénales, génitales, du système nerveux central.

*** La trisomie 22**

- Anomalies oculaires : cataracte, microphthalmie colobomateuse, hypoplasie du nerf optique, strabisme, ectopie du cristallin, persistance et hypoplasie du vitré primitif.

- Atteintes systémiques : retard de développement et de croissance, microcéphalie, micrognathie, ensellure nasale aplatie, oreilles larges et dysplasiques, malformations cardiaques, pulmonaires et génitales.

*** Le syndrome oeil de chat**

- Caryotype : un petit chromosome surnuméraire provenant du chromosome 22.

- Manifestations cliniques : colobome de l'iris, une fissure péri-auriculaire, anomalies de l'appareil urinaire, atrésie anale, encéphalopathie.

*** Les duplications**

- 3q, 4q, 5p, 7q, 9q et 9p, 13q, 14q, 22q.

- Manifestations cliniques : anomalies palpébrales, dysmorphie faciale, retard mental.

*** Le syndrome de la délétion 13q**

- Manifestations cliniques : retard mental et de croissance, holoproencéphalie (absence de développement de la partie antérieure de l'encéphale), microcéphalie, rétinoblastome, colobome, microphthalmie, hypertélorisme, implantation basse des oreilles, nez proéminent, anomalies cardiaques, malformations digestives, urinaires et urogénitales.

*** La délétion terminale du chromosome 14 (14q32-3)**

- Manifestations cliniques : retard mental, hypotonie, nystagmus, micro-cornée, colobome chorio-rétinien.

*** La délétion 2q31**

- Anomalies oculaires : microphthalmie, colobome uvéal, opacité cornéenne, fissure palpébrale orientée vers le bas.

- Atteintes systémiques : retard de croissance, microcéphalie, malformations faciales, anomalies cardiaques, déformations des doigts et des orteils, hypoplasie ovarienne.

*** Les autres délétions**

- 2q, 3q, 4p ou syndrome de Wolf- Hirschhorn, 5p ou maladie du cri du chat, 18p et 18q.

Les colobomes oculaires sont plus rarement observés dans d'autres aberrations chromosomiques :

- les délétions 4r, 13r, 18r;
- trisomie 17 et 21;
- syndrome de Klinefelter (XXY), syndrome XYY, syndrome de Turner (45 X);
- inversions péricentriques : Inv(6) (p23q23.1).

Dans la délétion 13q, on a décrit une association au rétinoblastome.

2°) Les causes tératogènes

a) L'origine infectieuse

Ce sont des infections congénitales acquises transmises par la mère au foetus : rubéole, cytomégalovirus, varicelle, herpès, mononucléose infectieuse.

b) Les intoxications

L'utilisation du thalidomide lors du premier trimestre de grossesse est responsable d'une phocomélie et de malformation colobomateuse.

L'ingestion de LSD (acide diéthylamide lysergique), de dérivés de l'acide rétinoïde et d'éthanol par la mère sont également impliqués dans des malformations oculaires à type de colobome (42).

3°) Les étiologies imparfaitement connues

Dans ces syndromes, il n'y a ni anomalie chromosomique, ni prédisposition familiale, leur étiologie est indéterminée.

a) Le syndrome de Rubinsteins-Taybi

Il correspond à un retard psychomoteur, élargissement du pouce et du gros orteil, rupture de l'ensellure nasale, hypoplasie du maxillaire, étroitesse du palais, hernie inguinale, ascension testiculaire, genu valgum.

Au niveau oculaire, on décrit des fentes palpébrales de type antimongoloïde, colobome associé à un glaucome, cataracte, ésoptropie, strabisme et ptosis.

b) Le syndrome du naevus de Jadassohn

Il comporte un naevus congénital sébacé linéaire de la face et du cuir chevelu associé à un retard mental, des hamartomes du cuir chevelu, du front et du milieu de la face, une épilepsie.

Chez les 2/3 des patients, il existe une atteinte ophtalmique : colobome (uvéa, rétine, nerf optique, paupière), microphthalmie, hémangiome de l'épiscière et de la conjonctive, hypoplasie du nerf optique.

Des cas à transmission autosomique dominante ont été décrits.

c) Le COACH syndrome

Le COACH syndrome est une pathologie rare caractérisée par une hypoplasie vermis-cérébelleuse, une oligophrénie, une ataxie, un colobome, une fibrose hépatique.

La littérature rapporte seulement 19 cas de syndrome de COACH.

La mortalité de la maladie est due aux complications hépatiques (35) (40).

III/ Génétique moléculaire : identification et localisation des gènes responsables de maladies oculaires impliquant les colobomes

La génétique moléculaire permet la connaissance de gènes responsables de pathologies oculaires héréditaires monogéniques et donc par la suite l'identification de protéines souvent inconnues. Ainsi, on peut comprendre la fonction physiologique de la protéine et le mécanisme de la maladie.

Une famille de gènes semble responsable plus particulièrement de pathologies oculaires, la famille PAX. Il y a 7 gènes chez la drosophile, 9 chez la souris et l'homme. C'est une famille de gènes du développement qui possède en plus de l'homéobox déjà caractéristique des gènes HOX, une séquence dénommée paired-box, ainsi qu'un motif octapeptidique intercalé entre l'homéobox et la paired-box. Le motif protéique codé par le domaine paired se lie à l'ADN et agit comme un facteur de transcription. Le domaine paired est structuré en deux sous-domaines, organisés en hélice capable de reconnaître individuellement l'ADN.

Ces gènes PAX sont impliqués notamment dans l'établissement d'identité positionnelle suivant l'axe dorso-ventral dans le tube neural et les somites (35).

1°) Le gène PAX 1

En 1994, une équipe a décrit chez une souris, que la délétion d'une région du chromosome 2 était responsable d'un colobome murin et d'une microphthalmie. Et c'est dans cette région qu'est localisé le gène PAX 1.

2°) Le gène PAX 2 (paired box homéotic gene)

Le gène PAX 2 est situé sur le chromosome 10 en 10q24.3-q25.1 et comprend 12 exons.

Il s'exprime précocement au cours du développement. L'expression du gène est favorisée par le gène SHH dans le territoire postérieur de la vésicule optique, alors qu'il est réprimé dans le territoire antérieur par l'expression du gène PAX 6. L'inactivation de PAX 2 chez la souris conduit à des colobomes par défaut de fermeture de la fissure choroïdienne qui est envahie par les cellules de la rétine pigmentaire. Les cellules exprimant PAX 2 n'expriment pas PAX 6 et réciproquement; il a été démontré que ces deux gènes inhibent mutuellement leur expression.

PAX 2 est un facteur de transcription qui régule l'expression des gènes impliqués dans la croissance et la prolifération cellulaire, la résistance à l'apoptose et la migration cellulaire.

Il est impliqué dans le développement des cellules primitives du rein, de l'urètre, des yeux, du système nerveux central, de l'appareil génital. Ce gène est responsable du syndrome colobomo-rénal comme nous l'avons déjà cité comprenant un colobome de la tête des nerfs optiques associé à des anomalies rénales.

La mutation a déjà été rapportée chez des patients avec une dysplasie rénale sans atteintes oculaires; mais chez les patients avec un colobome sans anomalies rénales, cette mutation n'a pas été identifiée.

De récents travaux ont permis de montrer que les gènes PAX 2 et PAX 6 sont capables d'activer in vitro une région d'ADN génomique dite promotrice qui est spécifique du développement de l'épithélium pigmentaire de la rétine et située dans la région régulatrice du gène MITF. Le gène MITF joue un rôle majeur dans le développement de l'oeil et de l'épithélium pigmentaire de la rétine.

3°) Le gène PAX 3

Le gène PAX 3 est localisé en 2q35. Il est impliqué dans le syndrome de Waardenburg- Klein type I et II, décrit en 1951, qui se transmet selon un mode autosomique dominant.

Il correspond à un élargissement de la base du nez, résultant d'un déplacement du cantus interne de chaque oeil, à des anomalies pigmentaires de l'iris, à un albinisme partiel et une surdité de perception.

La majorité de ses mutations sont des substitutions de nucléotides, le plus souvent dans les régions de la boîte ou jumelé à l'homéoboîte.

On signale également des petites délétions et des insertions qui modifient le cadre de lecture, des suppressions, et enfin des réarrangements du chromosome 2.

PAX 3 s'exprime dans la moelle épinière, certaines régions du cerveau, la crête neurale, les ganglions vertébraux, les mélanocytes, les cellules de schwan, les somites.

4°) Le gène PAX 6

Le gène PAX 6 est situé en 11q13.

La particularité de ce gène est son domaine paired qui code deux motifs de liaison à l'ADN. La portion NH2 et C-terminale peuvent se lier à l'ADN indépendamment l'une de l'autre et sur des séquences différentes.

Les mutations du gène PAX 6 concernent l'oeil entier. On les retrouve dans les aniridies comme dans le syndrome de Peters, dans les colobomes papillaires et chorio-rétiniens, dans le Morning glory syndrome, dans les hypoplasies et les aplasies du nerf optique. De nombreuses études mettent en évidence qu'une sous expression ou une surexpression du gène PAX 6 est responsable d'anomalies congénitales du développement de l'oeil. L'isoforme PAX 6b est indispensable au développement de l'iris.

Il est aussi impliqué dans les troubles de la régulation glycémique (alors une mutation sur les deux allèles est nécessaire), dans le développement du système nerveux central extra oculaire, dans les cellules ganglionnaires. Des observations rapportent des cas de déficience mentale et de troubles psychiatriques chez des enfants porteurs de cette mutation.

5°) Le gène TCOF 1

Dans le gène TCOF 1, cinquante et une mutations ont déjà été identifiées. La plupart de ces mutations sont des insertions ou des délétions qui résultent de l'introduction prématurée d'un codon stop.

Une mutation du gène TCFO 1 est retrouvée dans le syndrome de Treacher-Collins dont le locus est situé sur le chromosome 5 en 5q31.3-32.

6°) Le gène SIX 3

Il est localisé en 2p21-p16.

Il joue un rôle dans la formation des vésicules optiques, du cristallin, du nerf optique et diverses régions cérébrales.

Les mutations du gène SIX 3 sont responsables d'holoprosencéphalie franche, microphthalmie, colobome.

SIX 6 entraîne des phénotypes d'anophtalmie et d'hypoplasie pituitaire.

7°) Le gène CHD 7 (chromodomain helicase DNA binding 7)

Comme il a été précédemment vu, le gène est responsable du syndrome de CHARGE. Il se localise en 8q12-1.

En 2007, l'étude de la transmission intra familiale de ce syndrome dans deux familles caucasiennes révèle, pour la première une mutation au niveau de l'exon 8 dans le premier chromodomaine, et pour la deuxième famille une mutation non sens dans l'exon 2 (28).

8°) Les gènes FGF 3 et FADD

Ces deux gènes sont impliqués dans le syndrome oculo-oto-dental, déjà cité antérieurement (44).

9°) Le gène LHX 2

Des mutations de ce gène pourraient être responsables d'anophtalmie ou d'autres malformations congénitales du développement de l'oeil d'origine génétique, sporadique, familiale. C'est un très bon marqueur de la zone marginale ciliaire, zone de l'oeil humain très riche en cellules souches et en cellules progénitrices rétiniennes.

10°) Le gène PROX 1 (Prospero-related protéin 1)

Ce gène participe de façon active au développement de nombreux tissus embryonnaires, en particulier le cristallin, à la prolifération des cellules progénitrices rétiniennes. PROX 1 serait également un gène régulateur de la lymphogenèse (9).

11°) Le gène CHX 10

Le gène est situé en 14q24.3.

Il est actif dans le développement et la différenciation des cellules progénitrices de la neurorétine.

Des mutations de ce gène ont provoqué des microphthalmies bilatérales, des cataractes, des anomalies iriennes bilatérales.

12°) Le gène GDF6

Ce gène aurait un rôle important dans le développement oculaire. Il a été retrouvé chez un patient avec un colobome chorio-rétinien, et serait responsable d'une délétion 8q21.2-q22.1.

13°) Le gène SHH (Sonic hedhrhog)

SHH est localisé en 7q36. Il code des facteurs diffusibles indispensables pour la formation de l'oeil et d'autres organes.

Les mutations de ce gène sont responsables le plus souvent d'holoprosencéphalie de type 3. Les patients atteints de ce type d'affection sont porteurs fréquemment de colobomes de l'iris ou uvéaux.

Annexes 21 : Autres gènes impliqués dans le développement de l'oeil.

Gènes	Localisation	Manifestations oculaires	Manifestations extra-oculaires
RAX		- microphthalmie - anophtalmie	
HESX 1		- microphthalmie - anophtalmie - atteinte nerf optique	- cerveau - dysplasie hypophysaire
PITX 2	4q25-26	- syndrome de Rieger - syndrome de Peters - syndrome d'Axenfeld - atteinte de l'angle iridocornéen, iris, cornée	- intestin - coeur - épithélium dentaire
PITX 3		- pathologies génétiques du segment antérieur	
EYE A1		- syndrome de Peters	- rein
FOXC 1	6p25	- syndrome de Peters - syndrome de Rieger - syndrome d'Axenfeld - atteinte angle iridocornéen, cornée	
CY1B1	2q22-21	- glaucome congénital	

QUATRIEME PARTIE :

DISCUSSION

Les tableaux cliniques et biologiques rapportés dans notre observation en première partie sont évocateurs de lymphangiectasies intestinales, particuliers par le caractère isolé des oedèmes sans que soient notés de troubles digestifs, et par l'hypoprotidémie associée à l'hypoalbuminémie sans protéinurie ni lymphopénie. Les examens radiologiques écartent les étiologies secondaires des lymphangiectasies intestinales. Et en définitive, c'est l'analyse histologique des biopsies étagées pratiquées au cours de la fibroscopie oeso-gastro-duodénale qui pose le diagnostic de maladie de Waldmann. Dans notre observation, la vidéocapsule endoscopie a aussi été bien contributive.

Egalement, l'originalité de notre observation tient à l'expression clinique tardive de la maladie, peut être à une histoire familiale et surtout à l'association à une autre pathologie congénitale, le colobome.

I/ Diagnostic de la maladie de Waldmann

1°) La fréquence

La fréquence de la maladie de Waldmann est inconnue. On retrouve environ 200 cas publiés dans le monde. Ces chiffres sont certainement sous-évalués car la maladie, mal connue, est sous estimée même si l'on peut discuter du diagnostic porté sur les premières observations (91).

2°) L'histoire de la maladie

L'âge de découverte de la maladie de Waldmann est tardif chez notre patiente, puisque le diagnostic fut porté à l'âge de 72 ans. On retrouve peu de cas d'apparition tardive dans la littérature (15)(26)(37)(62)(66)(86), l'âge le plus tardif est de 74 ans (30). En général, les signes cliniques se révèlent dans l'enfance jusqu'à la puberté (60)(73)(74)(76)(108).

Parfois, il est difficile de définir précisément le début de la maladie. Il semble exister une période de latence entre les premiers signes et la date du diagnostic, allant de quelques mois (70)(94)(95) à 41 ans (86). Dans le cas de notre observation, ce délai est de 12 ans.

Mais nous savons que la maladie de Waldmann est une affection congénitale, dont les anomalies lymphatiques sont présentes dès la naissance, voire in utéro comme le rapportent certains auteurs (49)(74)(80)(96)(97). On peut alors s'interroger sur l'existence de facteurs déclenchants qui pourraient favoriser l'expression de cette maladie à un moment donné de la vie.

3°) Maladie de Waldmann et génétique

On peut supposer que la maladie de Waldmann a une origine génétique, car on observe dans la littérature 3 formes familiales à transmission autosomique dominante, d'expression et de pénétration variable (62)(80)(99).

Notre observation peut également le faire penser. La soeur de notre patiente était porteuse d'un lymphoedème. Malheureusement, elle est décédée et nous n'avons pas pu recueillir de plus amples renseignements quant à la date d'apparition du lymphoedème, sur son origine ou s'il existait d'autres signes cliniques et biologiques évoquant une lymphangiectasie intestinale. On pourrait évoquer alors une histoire familiale. Rappelons que dans cette famille il n'y a pas de notion de consanguinité.

4°) Les signes cliniques

Le premier signe clinique dans 70 % des cas, est l'oedème, et dans 1/3 des cas, il résume toute la symptomatologie (21)(75)(101)(105). Il est absent dans 5 % des observations (20)(48).

Il peut s'installer de façon progressive, touchant d'abord les deux membres inférieurs puis le ou les membres supérieurs (89), ou de façon subaiguë (12) (20)(60)(80).

Le lymphoedème est le plus fréquent (20)(21)(60) comme chez notre patiente. Dans quelques cas, ce dernier se complique d'une surinfection (45)(60)(86). Notre patiente a souffert de deux érysipèles du membre inférieur droit sur 3 ans.

Les épanchements thoraciques sont décrits par 30 % des auteurs (15)(30)(69)(73)(75)(95), et les épanchements abdominaux par 20 % (20)(80)(99). Notre observation révèle également un épanchement thoracique avec une petite lame d'ascite.

Les signes digestifs sont presque aussi fréquents que les oedèmes, particulièrement la diarrhée (12)(64)(75)(95). Quelquefois, elle est absente (49)(56)(67)(80) comme chez notre patiente. Il y a peu de publications avec des douleurs abdominales (13)(46)(48) ou une masse abdominale (20).

On relève un retard staturo-pondéral chez un peu moins de 50 % des jeunes enfants (20)(21)(60)(75)(99). Notre patiente est de taille normale. Il semblerait alors que plus la maladie de Waldmann se manifeste tôt, c'est à dire chez les nourrissons, plus l'atteinte est grande et son retentissement important (12)(75).

Un cas d'atteinte neurologique périphérique a été décrit par perte digestive en vitamine E (47). On peut discuter sur l'origine de la polynévrite de Mme V. qui pourrait être secondaire tant au syndrome carenciel rencontré au cours de la maladie de Waldmann qu'à une complication due à l'évolution du diabète.

Les infections sévères sont en fait rares, seulement 4 cas avec 1 décès.

5°) Les examens complémentaires

a) Les signes biologiques

Classiquement, on retrouve une hyproprotidémie globale, totale et sélective avec une hypoalbuminémie, toutes les deux sévères traduisant des lymphangiectasies ainsi qu'une hypogammaglobulinémie touchant préférentiellement les Ig G.

Une lymphopénie, touchant en particulier les lymphocytes T, est très souvent rencontrée dans la maladie de Waldmann, mais non obligatoire comme dans notre observation et quelques publications (15)(20)(99)(107).

Une anémie est rencontrée dans 9 cas, plus fréquemment dans les formes pédiatriques (20)(48)(56)(99).

Au niveau ionique, il peut exister une hypocalcémie (20 % des cas) d'intensité variable.

Elles sont asymptomatiques dans la moitié des observations (11)(23)(48)(75), ou il peut s'agir d'un simple fourmillement (69)(104), voire d'une crise de tétanie (23)(57)(63). Mais notre patiente présente une hypocalcémie qui est normale une fois corrigée par l'albumine.

Nous retrouvons dans notre cas une carence en vitamine D, dont il est difficile de dire si l'origine est une perte intestinale comme dans plusieurs cas de la littérature (93)(95), ou une carence courante de l'âge.

L'hypolipidémie, évocatrice de la lymphorrhée intestinale est présente comme dans 10 % des observations.

Les résultats du test au D-xylose et de la mesure de la stéatorrhée évoquent un syndrome de malabsorption dans 50 % des cas. Mais pour Waldmann, cela ne serait pas le cas, et ces derniers seraient plutôt en rapport avec un reflux de lymphe dans la lumière digestive, surtout en post-prandial (108).

En définitive, c'est l'augmentation de la clairance digestive de l'alpha-1-antitrypsine qui confirme la fuite protéique par gastroentéropathie exsudative (29)(31).

b) Les anomalies radiologiques et endoscopiques

L'échographie et la tomодensitométrie abdominale sont contributives pour mettre en évidence d'éventuelles pleurésie ou ascite, éliminer les autres étiologies potentielles, comme chez notre patiente. La tomодensitométrie montre des signes évocateurs de la maladie (69)(101)(113) : dilatation des anses, des nodules diffus, le « halo sign », mais permet de poser le diagnostic que dans un seul cas (15).

C'est au cours des examens endoscopiques, notamment de la fibroscopie oeso-gastro-duodénale que l'on visualise les lymphangiectasies intestinales, qui comme chez Mme V., apparaissent sous la forme de petites ectasies blanchâtres au niveau duodénal ou jéjunal ou plus rarement au niveau colique. En définitive, ce sont les biopsies étagées qui confirment le diagnostic de lymphangiectasies puisqu'elles sont parfois localisées.

Dans notre observation, une deuxième fibroscopie oeso-gastro-duodénale avec de nouvelles séries de biopsies a été nécessaire pour les mettre en évidence.

L'analyse anatomopathologique des prélèvements retrouve des lymphangiectasies localisées au niveau de la muqueuse, respectant la sous-muqueuse et le chorion. Habituellement, l'atteinte de la sous-muqueuse est la plus caractéristique, mais les lymphangiectasies sont décrites également au niveau de la sous-muqueuse et de la séreuse (109). De plus, elle permet d'exclure une pathologie secondaire telle que la maladie de Whipple ou un lymphome grâce aux colorations, et confirme l'absence d'atrophie villositaire évocatrice d'une maladie Coeliaque.

Enfin, depuis seulement quelques années, on emploie la vidéocapsule endoscopie, qui a permis de faire le diagnostic dans 4 cas (24)(36)(93)(106). L'examen a confirmé dans notre observation les lymphangiectasies diffuses prédominantes au niveau duodénal et jéjunal avec des anses épaissies et des lymphangiectasies majeures typiques.

6°) Les principaux diagnostics différentiels

De nombreuses pathologies peuvent simuler une maladie de Waldmann, tant par leurs aspects cliniques que biologiques.

En premier lieu, il convient d'éliminer une maladie hépatique par l'absence de signes d'insuffisance hépato-cellulaire cliniques et biologiques, par l'imagerie abdominale. L'origine néphrotique a été écartée par une créatininémie normale et l'absence de protéinurie. Les pathologies cardiaques ont été récusées par la quasi normalité de l'échographie cardiaque et de la radiographie thoracique.

Puis, il faut exclure les autres étiologies qui réalisent un obstacle au drainage lymphatique :

- les pathologies néoplasiques y compris hématologiques par l'état général conservé, l'absence de syndrome inflammatoire biologique, l'imagerie abdominale et l'endoscopie;
- la tuberculose ou la sarcoïdose mésentérique par l'absence de syndrome inflammatoire biologique et d'image caractéristique à la radiographie du thorax, l'histologie des biopsies;

- la maladie de Whipple par les résultats anatomopathologiques des biopsies;
- la maladie Coeliaque par l'absence d'anticorps anti-endomysium et anti-gliadine, par l'endoscopie;
- les fibroses péritonéales grâce à la tomодensitométrie abdominale;
- les thromboses veineuses supérieures grâce à l'écho-doppler veineux.

Enfin, il est nécessaire d'écarter d'autres pathologies qui provoquent une rupture de la barrière épithéliale avec ou sans ulcérations :

- les atteintes infectieuses par l'absence d'hyperthermie, de syndrome inflammatoire biologique et la normalité de l'imagerie;
- les maladies inflammatoires, les maladies du système, les oesophagites par la biologie et l'endoscopie;
- la sprue tropicale par l'absence de contexte épidémiologique et l'endoscopie.

II) Prise en charge thérapeutique des lymphangiectasies intestinales et leur évolution

Nous avons à notre disposition plusieurs thérapeutiques conférant des résultats plus ou moins probants selon les situations.

Néanmoins, unanimement les auteurs s'accordent pour appliquer en premier lieu un régime alimentaire riche en triglycérides à chaîne moyenne, associé ou non à un traitement complémentaire.

1°) Le régime alimentaire

Un régime à base de triglycérides à chaîne moyenne est primordial.

Malheureusement ce dernier rencontre de nombreuses difficultés car il doit être poursuivi impérativement à vie.

En effet, on retrouve dans la littérature après régression des signes cliniques et biologiques sous régime, à son arrêt, une réapparition de la symptomatologie (53)(57). Les cas où il n'y a pas eu de rechutes sont rares (60)(62). Ceci est un réel problème pour les enfants et les adolescents qui peuvent après plusieurs mois de rémission se lasser et s'opposer à sa poursuite, provoquant alors de nouvelles poussées.

On peut s'interroger si pendant ces périodes de rémission, il ne serait pas possible d'élargir un peu ce régime (73).

Un obstacle supplémentaire à ce régime coûteux est celui de sa poursuite dans les milieux économiques défavorisés et notamment dans les pays étrangers qui ne bénéficient pas d'une bonne couverture d'assurance maladie.

Que ce régime soit réalisé de manière orale, entérale ou parentérale, les résultats sont sensiblement identiques comme Aoyagy le démontre dans son étude menée sur 9 patients (4). Néanmoins la forme orale est la moins coûteuse et surtout la plus pratique au domicile des patients.

On peut compléter ces mesures diététiques par des apports hyperprotidiques (74)(75), vitaminiques ou en oligoéléments pour prévenir d'éventuelles carences.

Malheureusement, toutes ces difficultés font interrompre précocement le traitement et ne permettent pas de mener sur une longue période des études statistiques précises sur l'efficacité des traitements.

2°) Les mesures symptomatiques

Les mesures symptomatiques ne sont que palliatives et doivent s'associer au régime et / ou aux autres mesures comme le précisent quelques auteurs (57)(59)(65)(95).

L'utilisation de diurétiques et le régime sans sel sont peu efficaces (23)(24).

Pour traiter le lymphoedème, les bandages sont utilisés (21)(70). Egalement, ils servent à prévenir le risque thrombo-embolique élevé.

Les mesures symptomatiques ont été essentielles pour le traitement de notre patiente car, du fait du faible retentissement de la pathologie et de son état général relativement bien conservé, il a été décidé de s'abstenir de toutes autres mesures thérapeutiques.

Dans le cas de Mme V., afin de traiter son lymphoedème, elle porte des contentions de grade IV, bénéficie de séances de drainage lymphatique et suit un traitement à base de diurétique et de veinotonique.

Par ailleurs, il est parfois nécessaire d'administrer des perfusions d'albumine ou de veinoglobulines, notamment dans les atteintes sévères, en début de traitement (15)(39)(53)(67)(59)(83).

3°) Les autres mesures thérapeutiques en cours d'évaluation

Il n'existe encore que trop peu d'études sur l'efficacité d'un analogue de synthèse, l'octréotide. Mais, il semblerait faire ses preuves dans le traitement des lymphangiectasies intestinales primitives, dans les cas réfractaires en complément du régime. Dans la littérature, on compte 6 observations avec succès thérapeutique, ce qui rend favorable son utilisation (39)(57)(59)(64). Néanmoins, il semble qu'en plus d'un traitement initial de plusieurs semaines, il faille des doses d'entretien afin de maintenir l'action de l'octréotide et donc son efficacité clinique et biologique.

Bien qu'il n'entraîne que peu d'effets secondaires, son emploi pourrait être limité du fait d'un coût d'utilisation élevé.

En ce qui concerne le traitement par l'antiplasmine, il n'est appliqué que lorsque les autres méthodes sont inefficaces, et surtout il s'emploie seulement sur les patients qui ont une augmentation de l'activité fibrinolytique. Sur cinq publications, on retrouve deux cas où les symptômes cliniques ont légèrement régressé (67), et trois cas sans amélioration notable (25)(53).

Son utilisation semble alors être limitée, mais là encore, il n'y a que trop peu d'observations.

Enfin, les corticoïdes n'ont leur intérêt que pour inhiber les phénomènes inflammatoires, et concernent donc surtout les lymphangiectasies intestinales secondaires et les lymphangiectasies intestinales primitives compliquées de lymphomes.

De plus, on dénonce de nombreuses complications dues à leur utilisation au long cours : les risques infectieux, les troubles du métabolisme glycémique, les complications rhumatologiques pour les plus citées, limitant leur emploi (50).

4°) Les mesures chirurgicales

Elles étaient plus couramment pratiquées dans le passé et n'intéressent que les lésions localisées, et donc ne peuvent s'appliquer chez notre patiente dont l'atteinte est trop diffuse (56)(75).

Dans deux cas, de légers oedèmes ont persisté malgré l'intervention (70)(83).

Egalement, elles sont intéressantes pour le traitement des épanchements pleuraux et abdominaux.

5°) L'évolution

L'évolution de la maladie de Waldmann est inconstante.

On compte une amélioration chez 23 % des patients (22)(58)(95)(105), il n'y a pas de changement chez 64 % (25)(52)(71)(84), et le taux de mortalité est de 13 % (68)(75)(80).

Le temps de survie moyen après le diagnostic n'est pas connu, car beaucoup de patients sont perdus de vue (20), et les observations ne précisent pas le devenir du patient sur une longue période. Néanmoins, il semblerait qu'il soit influencé par certains facteurs.

L'âge d'apparition de la maladie est décisif. Les pathologies d'apparition tardive semblent mieux tolérées et l'évolution est alors favorable, comme chez Mme V. où elles ne réalisent que des préjudices fonctionnel et moteur dus au lymphodème (30)(37)(62)(66). Au contraire, des formes chez les nourrissons ont une évolution plus dramatique. Par exemple, Parfitt rapporte le cas d'un enfant décédé à l'âge de six mois d'une septicémie (80).

Les évènements infectieux peuvent compliquer l'évolution de cette maladie. Notre patiente en est l'exemple, puisqu'elle a souffert d'infections cutanées récurrentes à type d'érysipèle d'évolution favorable sous antibiothérapie. Parfois, principalement chez les jeunes enfants, ces infections sont sévères d'emblée et mettent en jeu le pronostic vital (80).

Le risque d'évolution hématologique maligne n'est pas à méconnaître du fait des troubles dysimmunitaires de la maladie de Waldmann (19)(51)(61).

Pour les formes pédiatriques, les mesures thérapeutiques, notamment le régime alimentaire, doivent être instaurées rapidement pour éviter une répercussion sur le développement staturo-pondéral et psychomoteur de l'enfant.

III/ L'association avec le colobome

1°) Leurs particularités

a) Leur caractère congénital

Ces deux pathologies sont des malformations congénitales, l'une concernant l'oeil et ses annexes, l'autre le système lymphatique, mais leur association n'a jamais été décrite encore dans la littérature.

b) Leur caractère héréditaire

La fréquence du colobome à transmission autosomique dominante est bien plus élevée que celle de la maladie de Waldmann, puisqu'elle est de 7 pour 100 000 naissances (40).

En effet, celle des formes héréditaires de lymphangiectasies intestinales primitives n'est pas connue, et surtout, on décrit seulement 3 observations de formes familiales (62)(80)(99), regroupant 8 cas.

La probabilité d'une telle association donc, est extrêmement faible.

Le colobome, lorsqu'il a une origine génétique, peut apparaître de façon isolée ou associée à des anomalies systémiques très nombreuses et différentes les unes des autres (touchant le système nerveux central, les appareils cardio-vasculaire, pulmonaire, digestif, génito-urinaire, squelettique...).

C'est le cas dans notre observation, et ce qui en fait son originalité. La patiente est porteuse d'un colobome rétinien familial, auquel s'associent plusieurs atteintes systémiques : malformations des systèmes lymphatique et digestif, surdité, diabète.

Quand le colobome est associé à des anomalies systémiques, il s'intègre dans de multiples syndromes malformatifs complexes pour lesquels il n'est pas spécifique. Les lymphangiectasies intestinales primitives ne sont pas comprises dans de tels syndromes, mais elles peuvent parfois s'y associer. Le syndrome de Noonan en est un exemple; en effet, ce syndrome correspond à l'association d'anomalies oculaires diverses comme le colobome, à un ptérygium colli et à une obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales. Parfois, il peut être associé à la maladie de Waldmann, comme il est décrit dans une observation de la littérature (104).

Ainsi, même si la forme isolée est la plus fréquente, chaque clinicien doit s'attacher à rechercher impérativement pour chaque forme de colobome, notamment dans les atteintes bilatérales, une atteinte systémique et / ou chromosomique (38). Il a été observé 27 % de défauts viscéraux, 21 % de surdité, 20 % de retard mental, 6 % d'anomalie chromosomique.

Il est donc important de mener une enquête pour ce type d'affection. En effet dans notre observation, trois de ses enfants et une de ses petites filles, sont eux aussi porteurs d'un colobome rétinien bilatéral. Pour cela, un prélèvement sanguin du taux d'albumine dans le but de déceler un éventuel problème digestif a été réalisé. Même si ces valeurs se sont avérées normales ou presque, il semble judicieux de les contrôler dans quelques années afin de détecter toute modification pathologique de l'albumine pouvant évoquer une évolution vers une maladie de Waldmann, également à révélation tardive. Dans le même temps, une étude de leur caryotype a été pratiquée, et s'est révélée normale. Nous n'avons donc pas d'éléments déterminants sur le chromosome en cause.

Compte tenu de la probabilité très faible de l'association de ces deux maladies congénitales, il est licite de se demander s'il n'existerait pas un gène ou deux gènes proches non encore identifiés, codant à la fois pour le développement des structures oculaires et des lymphatiques intestinaux. Ainsi muté ce ou ces gènes seraient peut être responsables de malformations oculaires à type de colobome, et digestives telle que la maladie de Waldmann. De même, ne pourrait-on pas proposer la recherche de la mutation responsable de la maladie de Waldmann parmi celles décrites pour le colobome ?

2°) Leur traitement et les conséquences de leur association

Malheureusement, ces deux affections sont pour notre patiente sans autre ressource thérapeutique que symptomatique.

Comme nous l'avons déjà vu pour le traitement de la maladie de Waldmann, seul un traitement palliatif est poursuivi (compte tenu de l'atteinte diffuse intestinale, la décision chirurgicale est récusée, et du fait de la non sévérité du retentissement, aucun autre traitement ne fut pratiqué). Quant au colobome rétinien bilatéral, il s'associe à une microphthalmie, un nystagmus, un strabisme, une cataracte provoquant une baisse de la vision importante, pour laquelle il ne semble pas qu'une intervention puisse apporter une amélioration.

Aux complications infectieuses (deux érysipèles du membre inférieur droit en 3 ans), motrices (les lymphoedèmes) imputables à la maladie de Waldmann s'ajoutent les difficultés de malvoyance et leurs répercussions fonctionnelles dans la vie de tous les jours.

En effet pour Mme V., le déficit visuel important additionné au déficit moteur des deux membres inférieurs et du membre supérieur gauche sont responsables d'un handicap fonctionnel non négligeable.

De ce fait, ses déplacements à l'intérieur du domicile sont rendus difficiles, nécessitant le support d'une canne, et à l'extérieur ils sont devenus impossibles sans l'aide d'une tierce personne. Son autonomie dans les tâches courantes de la vie quotidienne est alors très limitée voire absente.

CONCLUSION

La maladie de Waldmann se caractérise par une malformation congénitale des vaisseaux lymphatiques entraînant une fuite protidique digestive à l'origine de la symptomatologie clinique et des signes biologiques. C'est une étiologie rare de gastroentéropathie exsudative digestive, avec seulement environ deux cents cas mondiaux et une fréquence non connue.

On assiste souvent à un retard diagnostic car le tableau clinique est très hétérogène et n'évoque pas d'emblée une origine digestive. Le diagnostic est porté devant des oedèmes, une hypoprotidémie, une hypoalbuminémie, une hypogammaglobulinémie, une lymphopénie, après avoir exclu les autres diagnostics possibles de gastroentéropathies exsudatives. Aujourd'hui, de récentes techniques endoscopiques telle que la vidéocapsule endoscopie, sont à notre disposition pour visualiser les lymphangiectasies en gagnant les zones non accessibles aux endoscopies hautes et basses.

La prise en charge est le plus souvent palliative et symptomatique, visant à normaliser l'albuminémie et à faire régresser les oedèmes. Il est impératif de porter précocement le diagnostic dans les formes pédiatriques afin d'instaurer un régime lipidique spécifique riche en triglycérides à chaîne moyenne et ainsi maintenir une croissance et un développement psychomoteur normaux. Les nouveaux traitements par octréotide et antiplasmine, employés dans les cas réfractaires, bien qu'encourageants sont encore en évaluation.

L'évolution est variable. Elle dépend surtout de l'âge de l'apparition de la pathologie, de la survenue d'infections opportunistes ou d'affections lymphoïdes, en raison du dysfonctionnement immunitaire.

L'originalité de notre observation tient à la déclaration tardive des symptômes et au caractère isolé des oedèmes, qui généralement s'expriment dans l'enfance jusqu'à la puberté ou chez l'adulte jeune. Ce qui distingue également notre étude, c'est l'association avec une deuxième affection congénitale plus courante, le colobome rétinien, familial dans ce cas. Cette association n'a jamais été encore rapportée dans la littérature depuis la première description de lymphangiectasies intestinales primitives en 1961 par Waldmann.

En définitive, on peut s'interroger sur l'existence d'un ou deux gènes proches qui seraient impliqués à la fois dans le développement de l'oeil, de ses annexes et dans la maladie de Waldmann.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- ADENIS JP, MORAX S.
Pathologie orbito-palpébrale.
Société Française d'Ophtalmologie.
Masson. 1998 : 105-112.

- 2- ALFANO V, TRITTO G, ALFONSI L, CELLA A, PASANISI F, CONTALDO F.
Stable reversal of pathologic signs of primitive intestinal lymphangiectasia with a hypolipidic, MCT-enriched diet.
Nutrition. 2000 ; 16(4) : 303-4.

- 3- AOYAGI K, IIDA M, YAO T, MATSUI T, OKADA M, OH K, FUJISHIMA M.
Characteristic endoscopic features of intestinal lymphangiectasia : correlation with histological findings.
Hepatogastroenterology. 1997 Jan-Fev ; 44(13) : 133-8.

- 4- AOYAGI K, IIDA M, MATSUMOTO T, SAKISAKA S.
Enteral nutrition as a primary therapy for intestinal lymphangiectasia : value of elemental diet and polymeric diet compared with total parenteral nutrition.
Dig Dis Sci. 2005 Aug ; 50(8) : 1467-70.

- 5- ARROW P.
Enamel hypoplasia of the primary dentition in a 4-year-old with intestinal lymphangiectasia.
Int J Paediatr Dent. 2005 sep ; 15(5) : 380-4.

- 6- ASAKURA H, MIURA S, MORISHITA T, AISO S, TANAKA T, KITAHORA T, TSUCHIYA M, ENOMOTO Y, WATANEBE Y.
Endoscopic and histopathological study on primary and secondary intestinal lymphangiectasia.
Dig Dis Sci. 1981 Apr ; 26(4) : 312-20.

- 7- ASAKURA H, TSUCHIYA M, KATOH S, KOBAYASHI K, YONEI Y, YOSHIDA HAMADA Y, MIURA S, MORITA A, KURAMOCHI S, TERAMOTO T.
Pathological findings of lymphangiectasia of the large intestine in a patient with protein-losing enteropathy.
Gastroenterology. 1986 ; 91(3) : 719-724.

- 8- AOYAGI K, IIDA M, MATSUMOTO T, SAKISAKA S.
Enteral nutrition as a primary therapy for intestinal lymphangiectasia : value of elemental diet and polymeric diet compared with total parenteral nutrition.
Dig Dis Sci. 2005 Aug ; 50(8) : 1467-70.

- 9- BACKHED F, CRAWFORD PA, O'DONNELL D, GORDON JI.
Postnatal lymphatic partitioning from the blood vasculature in the small intestine requires fasting-induced adipose factor.
Proc Natl Acad Sci USA. 2007 Jan 9 ; 104(2) : 606-11.

- 10- BARICAULT S, SOUBRANE JC, COURVILLE P, YOUNG P, JOLY P.
Necrolytic migratory erythema in Waldmann's disease.
Ann Dermatol Venereol. 2006 Aug-Sep ; 133(8-9 Pt 1) : 693-6.

- 11- BEN BOUALI A, ARMAND P, BARTHE JP, BOYER J, SIMARD C, JOUBAUD F.
Primary intestinal lymphangiectasia or Waldmann's disease.
Sem Hop (Paris) 1979 Dec ; 8-15, 55(41-42) : 1945-40.
- 12- BENDAYAN I, CASALDALIGA J.
Protein-losing enteropathy.
Pediatr.Cardiol. 2002 ; 23(2) : 249.
- 13- BENNET J, CRONIER J, FORTIER-BEAULIEU M, LABRUNE M, PROT D.
La lymphangiectasie intestinale (A propos de six cas).
Annales de Radiologie. 1974 ; 17(4) : 345-354.
- 14- BHASKER M, MOSES PD.
Intestinal lymphangiectasia.
Indian Pediatr. 1998 Apr ; 35(4) : 363-7.
- 15- BLANDIN S, ARNAUD I, BENJELLOUN A, GERINIERE L, BADET F, ROUSSET H, SOUQUET PJ.
Pleurésie révélant une maladie de Waldman.
Revue des Maladies Respiratoires. 2003 Jan ; 20(1) : 99-115.
- 16- BLISS CM, SCHROY III PC.
Primary intestinal lymphangiectasia.
Curr Treat Options Gastroenterol. 2004 Feb ; 7(1) : 3-6.
- 17- BOLTON RP, COTTER KL, LOSOWKY MS.
Impaired neutrophil function in intestinal lymphangiectasia.
J Clin Pathol. 1986 ; 39 : 876-80.
- 18- BONIOLI E, HENNEKAM RC, SPENA G, MORCALDI G, DI STEFANO A, SERRA G, et al.
Aplasia cutis congenital, skull defect, brain heterotopia, and intestinal lymphangiectasia.
Am J Med Genet A. 2005 ; 132(2) : 202-5.
- 19- BOUHNİK Y, ETIENNEY I, NEMETH J, THEVENOT T, LAVERGNE-SLOVE A, MATUCHANSKY C.
Very late onset small intestinal B cell lymphoma associated with primary intestinal lymphangiectasia and diffuse cutaneous warts.
Gut 2000 Aug ; 47(2) : 296-300.
- 20- BOUSNINA S, BARSAOUI S, DELLAGI R.
La Lymphangiectasie intestinale primitive ou maladie de Waldman.
A propos de six cas d'enfants.
Tunisie Médicale. 1989 juin-juillet ; 67 : 415-420.
- 21- BOURSIER V, VIGNES S.
Limb lymphedema as a first manifestation of primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease).
J Mal Vasc. 2004 May ; 29(2) : 103-6.

- 22- BUJANOVER Y, LIEBMAN WM, GOODMAN JR, THALER MM.
Primary intestinal lymphangiectasia. Case report with radiological and ultrastructural study.
Digestion. 1981 ; 21(2) : 107-14.
- 23- CAPRON JP, PESSAYRE D, BITOUN A, DEGOTT C, ERLINGER S.
Primary intestinal lymphangiectasia, chronic hepatitis and australia antigen.
Arch Fr Mal App Dig. 1974 Apr-May ; 50(4) : 269-76.
- 24- CHAMOUARD P, NEHME-SCHUSTER H, SIMLER JM, FINCK G, BAUMANN R, PASQUALI JL.
Videocapsule endoscopy is useful for the diagnosis of intestinal lymphangiectasia.
Dig Liver Dis. 2006 Sep ; 38(9) : 699-703.
- 25- COHEN SA, DIUGUID DL, WHITLOCK RT, HOLT PR.
Intestinal lymphangiectasia and antiplasmin therapy.
Gastroenterology. 1992 Jun ; 102(6) : 2193.
- 26- COLE SH, LEDFORD DK, LOCKEY RF, DASS A, KOOPER J.
Primary gastrointestinal lymphangiectasia presenting as cryptococcal meningitis.
Ann Allergy Asthma Immunol. 2007 May ; 98(5) : 490-2.
- 27- DEBRAY CH, LEYMARIOS J.
La radiologie dans les jéjunopathies chroniques diffuses.
Nouvelle Presse Médicale. 1974 ; 3(45) : 2737-40.
- 28- DELAHAYE A, SZNAJER Y, LYONNET S, ELMALEH-BERGES M, DELPIERRE I, AUDOLLENT S, WIERNER-VACHER S, MANSBACH A-L, AMIEL J, et al.
Familial CHARGE syndrome because of CHD7 mutation : clinical intra and interfamilial variability.
Clinical Genetics. 2007 August ; 72(2) : 112-121.
- 29- DESMAZURES C, GIRAUDEAUX V, FLORENT C, L'HIRONDEL C, BERNIER J.
Clairance intestinale de l' alpha-1-antitrypsine.
Nouvelle Presse Médicale. 1980 ; 9 : 1691-94.
- 30- DESRAME J, BECHADE D, PATTE JH, JEAN R, KARSENTI D, COUTANT G, ALGAYRES JP, DALY JP.
Yellow nail syndrome associated with intestinal lymphangiectasia.
Gastroenterol Clin Biol. 2000 Aug-Sep ; 24(8-9) : 837-40.
- 31- DIVGI CR, LISANN NM, YEH SDJ, BENUA RS.
Technetium-99m albumin scintigraphy in the diagnosis of protein-losing enteropathy.
J Nucl Med. 1986 ; 27 : 1710-2.
- 32- DOBBINS WO.
Electron microscopic study of the intestinal mucosa in intestinal lymphangiectasia.
Gastroenterology. 1966 ; 61(6) : 1004-17.

- 33- DOBBINS WO, DURHAM NC.
Hypobetalipoproteinemia and intestinal lymphangiectasia.
Arch Intern Med. 1968 Jul ; 122 : 31-8.
- 34- DRAY X, VAHEDI K, ROUSSEAU S, LAVERGNE-SLOVE A, BOUDIAF M,
MARTEAU P.
Gastroentéropathies exsudatives.
Encycl. Med. Chir. 9-057-A-10. 2006.
- 35- DUFIER JL, KAPLEN J.
Oeil et Génétique.
Société Française d'ophtalmologie. Masson. May 2005 : 600p.
- 36- DURANDY A, GUY-GRAND D, HERZOG C, GRISCELLI C, MOZZICONACCI P.
La lymphangiectasie intestinale de l'enfant : étude immunologique.
Annales de Pédiatrie. 1974 ; 21(12) : 871-8.
- 37-FANG YH, ZHANG BL, CHEN CX.
A primary intestinal lymphangiectasia patient diagnosed by capsule endoscopy and confirmed
at surgery : a case report.
World J Gastroenterol. 2007 April ; 13(15) : 2263-65.
- 38- FELDMANN G.
L'alpha-1-antitrypsine, nouvelles perspectives.
Gastroentérol Clin Biol. 1984 ; 8 : 667-75.
- 39- FILIK L, OGUZ P, KOKSAL A, KOKLU S, SAHIN B.
A case with intestinal lymphangiectasia successfully treated with slow-release octreotide.
Dig Liver Dis. 2004 ; 36(10) : 687-90.
- 40- FLAMENT J, STORCK D.
Oeil et Pathologie Générale.
Société Française d'Ophtalmologie. Masson. Paris. 1997 : 848p.
- 41- FLORENT C, L'HIRONDEL C, DESMAZURES C, AYMES C, BERNIER JJ.
Intestinal clearance of alpha-1-antitrypsin : a sensitive method for the detection of protein-
losing enteropathy.
Gastroenterology. 1981 ; 81 : 777-80.
- 42- FORTAS L, FREXINOS J.
Les entéropathies exsudatives d'origine lymphatique.
Arch Fr Mal App Dig. 1973 ; 62 : 501-12.
- 43- FUSS IJ, STROBER W, CUCCHERINI BA, PEARLSTEIN GR, BOSSUYT X,
FLEISHER TA, HORGAN K.
Intestinal lymphangiectasia, a disease characterized by selective loss of naive CD45RA+
lymphocytes into the gastrointestinal tract.
Eur J Immunol. 1998 Dec ; 9(12) : 4275-85.

- 44- GREGORY-EVANS CY, MOOSAJE M, HODGES MD, MACKEY DS, GAME L, VARGESSON N, BLOCH-ZUPAN A, RUSCHENDORF F, et al.
SNP genome scanning localizes otodontal syndrome to chromosome 11q13 and microdeletions at this locus implicate FGF3 in dental and innerear disease and FADD in ocular coloboma.
Human Molecular Genetics. 2007 ; 16(20) : 2482-2493.
- 45- GUERY V, GANDON Y, RAOUL JY, DARNAULT P, BRETAGNE JF, CARSIN M.
Radiologic aspects of a case of Waldmann's disease.
J Radiol. 1990 oct ; 71(10) : 535-8.
- 46- GUMA J, RUBIO J, MASIP C, ALVARO T, BORRAS JL.
Aggressive bowel lymphoma in a patient with intestinal lymphangiectasia and vide-ordure viral wart.
Ann Oncol. 1998 Dec ; 9(12) : 1355-56.
- 47- GUTMANN L, SHOCKOR W, KIEN CL.
Vitamin E-deficient spinocerebellar syndrome due to intestinal lymphangiectasia.
Neurology. 1986 April ; 36(4) : 554-6.
- 48- HAMZA M, SOUGUI A, TARZI H, JEBARI F, SAKKA F, HADDAD S.
Entéropathies exsudatives d'origine lymphatique.
Tunisie Médicale. 1987 Jan ; 65(1) : 49-51.
- 49- HARDIKAR W, SMITH A, CHOW CH.
Neonatal protein-losing enteropathy caused by intestinal lymphatic hypoplasia in siblings.
J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1997 ; 25 : 217-21.
- 50- HARGROVE MD, MATHEWS WR, MC INTYRE PA.
Intestinal lymphangiectasia with responsive to corticosteroids.
Archives of Internal Medicine. 1967 ; 119(2) : 206-10.
- 51- HERAIT P, GISSELBRECHT C, FERME C, JIAN R, MODIGLIANI R, GRISCELLI C, HERVIO P, MARTY M, BOIRON M.
Lymphome non Hodgkinien survenant au cours d'une lymphangiectasie intestinale de Waldmann.
Nouv Rev Fr Hematol. 1985 ; 27(5) : 299-302.
- 52- HERESBACH D, RAOUL JL, GENENET N, NORET P, SIPROUDHIS L, RAMEE MP, BRETAGNE JF, GOSSELIN M.
Immunological study in primary intestinal lymphangiectasia.
Digestion. 1994 ; 55(1) : 59-64.
- 53- HERESBACH D, RAOUL JL, BRETAGNE JF.
Intestinal lymphangiectasia : lack of efficacy of antiplasmin therapy ?
Gastroenterology. 1991 Apr ; 100 : 1152-3.
- 54- JAMESON JS, BOYLE JR, JONES L, REES L, KELLY MJ.
An unusual presentation of intestinal lymphangiectasia.
Int J Colorect Dis. 1996 ; 11 : 198-199.

- 55- KAMOUN R, KRIA L, ERRAIES K, ANANE R, MEDDEB OUERTANI.
Colobome oculaire associé au syndrome oculo-acoustique.
Journal français d'Ophtalmologie. Sep 2006 ; 29(7) : 836.
- 56- KINGHAM JGC, MORIARTY KJ, FURNESS M, LEVISON DA.
Lymphangiectasia of the colon and small intestine.
British J Radiology. 1982 ; 55 : 774-777.
- 57- KLINGENBERG RD, HOMANN N, LUDWIG D.
Type I intestinal lymphangiectasia treated successfully with slow-release octreotide.
Dig Dis Sci. 2003 ; 48(8) : 1506-09.
- 58- KOO NH, LEE HJ, JUNG JW, HWAN KIM S, HWANG JS.
Primary intestinal lymphangiectasia : a response to medium-chain triglyceride formula.
Acta Paediatrica. 2005 Jul ; 94(7) : 982-3.
- 59- KUROIWA G, TAKAYAMA T, SATO Y, TAKAHASHI Y, FUJITA T, et al.
Primary intestinal lymphangiectasia successfully treated with octreotide.
J gastroenterol. 2001 ; 36(2) : 129-32.
- 60- LABRUNE B, COURPOTIN C, SITBON C, GUBERT JP, CAPELLE M.
Lymphangiectasie intestinale diffuse.
Annales de Pédiatrie. 1976 ; 23(11) : 681-688.
- 61- LAHARIE D, DEGENNE V, LAHARIE H, CAZORLA S, BELLEANNEE G,
COUZIGOU P, AMOURETTI M.
Remission of protein-losing enteropathy after nodal lymphoma treatment in a patient with
primary intestinal lymphangiectasia.
Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005 Dec ; 17(2) : 1417-9.
- 62- LE BOUGEANT P, DELBREL X, GRENOUILLET M, LEOU S, DJOSSOU F,
BEYLOT J, et al.
Maladie de Waldmann familiale.
Ann Med Interne (Paris). 2000 ; 151(6) : 511-2.
- 63- LEE KH, CHUNG JK, LEE DS, LEE MC, SONG IS, KOH CS.
Intestinal leakage of technetium-99m-MDP in primary intestinal lymphangiectasia.
J Nucl Med. 1996 Apr ; 37(4) : 639-41.
- 64- LEE HL, HAN DS, KIM JB, JEON YC, SOHN JH, HAHM JS.
Successful treatment of protein-losing enteropathy induced by intestinal lymphangiectasia in a
liver cirrhosis patient with octreotide : a case report.
J Korean Med Sci. 2004 Jun ; 19(3) : 466-9.
- 65- LI J, SHIVAKUMAR S, MUKHERJEE P, BARBOVICH AJ, SLAVOTINEK A,
ELLIOTT H.
Agenesis of the corpus callosum, optic coloboma, intractable seizures, craniofa and skeletal
dysmorphisms : An autosomal récessive disorder similar to Temtan syndrome.
Amerinan Journal of Medical Genetics Part A. 2007 Apr ; 143A(16) : 1900-05.

- 66- LYNN J, KNIGHT AK, KAMOUN M, LEVINSON AI.
A 55-year-old man with hypogammaglobulinemia, lymphopenia, and unrelenting cutaneous warts.
J Allergy Clin Immunol. 2004 ; 114(2) : 409-14.
- 67- MACLEAN JE, COHEN E, WEINSTEIN M.
Primary intestinal and thoracic lymphangiectasia : a reponse to antiplasmin therapy.
Pediatrics. 2002 ; 109(6) : 1177-80.
- 68- MARTIN A , WRIGHT R, JOUBRAN R.
Intestinal lymphangiectasia.
In : e Medicine Specialities, Gastroenterology.
<http://www.emedicine.com/med/topic1178.htm>.
(consulté le 26 septembre 2007 : 1-10).
- 69- MAZZIE JP, MASLIN PL, MOY L, PRICE AP, KATZ DS.
Congenital intestinal lymphangiectasia : CT démonstration in a Young child.
Clin Imaging. 2003 ; 27(5) : 330-2.
- 70- MISERY L, LACHAUX A, CHAMBON M, FAURE M, CLAUDY A.
Waldmann's disease. Primary intestinal lymphangiectasis.
ANN Dermatol Venereol. 1996 ; 123(9) : 195-8.
- 71- MISTILLIS SP, SKYRING AP, STEPHEN DD.
Intestinal lymphangiectasia. Mecanism of enteric loss of plasma protein and fat.
Lancet. 1985 ; 1 : 77-79.
- 72- MORITA A, ASAKURA H, MORISHITA T, HIBI T, SHIMABUKURO K, et al.
Lymphangiographic findings in Behcet's disease with lymphangiectasia of the small intestine.
Angiology. 1976 Nov ; 27(11) : 622-33.
- 73- MUNCK A, SOSA VALENCIA G, FAURE C, BESNARD M, FERKDADJI L, et al.
Suivi au long cours des lymphangiectasies intestinales primitives de l'enfant. A propos de six cas.
Arch Pediatr. 2002 ; 9(4) : 388-91.
- 74- MUNCK A, FOUCAUD P, WALTI H, DUMÉZ Y, VAUDOUR G, NAVARRO J.
Lymphangiectasies intestinales à révélation anténatales.
Arch Fr Pediatr. 1986 ; 43 : 195-6.
- 75- NAVARRO J, MOUGENOT JF.
Entéropathies exsudatives protidiques pédiatriques. A propos de 12 formes majeures.
Journées parisiennes de Pédiatrie. Paris.
Flammarion-Médecine Sciences 1976 : 240-53.
- 76- O'DONNELL D, MYERS AM.
Intestinal lymphangiectasia with protein-losing enteropathy, toxic copper accumulation and hypoparathyroidism.
Aust N Z J Med. 1990 Apr ; 20(2) : 167-9.

- 77- O'DRISCOLL JB, CHALMERS RJ, WARNES TW.
Chylous reflux into abdominal skin simulating lymphangioma circumscriptum in a patient with primary intestinal lymphangiectasia.
Clin Exp Dermatol. 1991 Mar ; 16(2) : 124-6.
- 78- OFFERIJNS FGJ, VAN DER WEEN KJ, DURRER D, ZIEDSES BG.
Lymphopericardium with hypoproteinemia, intestinal loss of protein and congenital defects of the lymphatic system.
Circulation. 1969 ; 39(1) : 116-120.
- 79- OFFRET H.
Embryologie de l'oeil et de ses annexes.
Encycl. Med. Chir. (Paris, France).
Ophtalmologie, 21-080-A10, 10-1988, 14p.
- 80- PARFITT AM.
Familial neonatal hypoproteinemia with exsudative enteropathy and intestinal lymphangiectasia.
Arch Dis Child 1966 ; 41 : 54-62.
- 81- PELLETIER VA, GALEANO N, BROCHU P, MORIN CL, WEBER AM, ROY C.
Secretory diarrhea with protein-losing enteropathy, enterocolitis cystica superficialis, intestinal lymphangiectasia, and congenital hepatic fibrosis. Four infants.
Journal of Pediatrics. 1986 Jan ; 108(1) : 61-65.
- 82- PEREDNIA DA, CUROSH NA.
Lupus-associated protein-losing enteropathy.
Arch Intern Med. 1990 Sept ; 150(9) : 1806-10.
- 83- PERISIC VN, KOKAI G.
Bleeding from duodenal lymphangiectasia.
Arch Dis Child. 1991 ; 66 : 153-4.
- 84- PERSIC M, BROWSE NL, PRPIC I.
Intestinal lymphangiectasia and protein-losing enteropathy responding to small bowel resection.
Arch Dis Child. 1998 ; 78(2) : 184.
- 85- POIRIER J, RIBADEAU DUMAS JL.
Appareil digestif.
Abrégés d'histologie. 4^e Edition. Masson. 1993 : 162-169.
- 86- POISSANT HO.
Lymphangiectasies intestinales primitives ou maladie de Waldmann. A propos d'un cas.
Thèse de Médecine. Bordeaux ; 1993 : n° 201.

- 87- POMERANTZ M, WALDMANN TA.
Systemic lymphatic abnormalities associated with gastrointestinal protein loss secondary to intestinal lymphangiectasia.
Gastroenterology 1963 Dec ; 45(6) : 703-11.
- 88- QUEMERE MP, DESCARGUES G, VERSPYCK E, MARPEAU L.
Maladie de Waldmann et grossesse.
J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2000 ; 29(5) : 517-9.
- 89- RAMBAUD JC.
Gastroentéropathie exudative.
Traité de Gastroentérologie. Médecine-Sciences Flammarion. 2005 : 133-179.
- 90- RIYAZ A, RIYAZ N, ANOOP P, CHANDNI B, NOUSHAD K.
Hemihypertrophy and primary small intestinal lymphangiectasia in incontinentia pigmenti achromians.
Indian J Pediatr. 2004 Oct ; 71(10) : 947.
- 91- ROBERTI A, VESIN P, MILHAUD G, VIGUIE R.
Blocage lymphatique : ascite chyleuse et entéropathie avec pertes de protéines et de calcium.
Arch Franç Mal App Dig. 1965 ; 54 : 91-6.
- 92- ROSEMBERG D, PEYTEL J, FLORET D, MONNET P.
Lymphangiectasie intestinale.
Pédiatrie. 1976 ; 31 : 795-802.
- 93- SAHLI H, BEN MBAREK R, ELLEUCH M, AZZOUZ D, MEDDEB N, CHEOUR E, AZZOUZ M, SELLAMI S.
Osteomalacia in a patient with primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease).
Joint Bone Spine. 2007 Aug ; 45 : 1010-45.
- 94- SALMERON M, RAMBAUD JC.
Lymphangiectasies intestinales primitives.
In : GODEAU P, HERSON S, PIETTE JC. Traité de médecine.
Paris : Flammarion médecine-sciences. 1992 : 1704-1705.
- 95- SALOMONS HA, KRAMER P, NIKULASSON S, SCHROY PC.
Endoscopic features of long-standing primary intestinal lymphangiectasia.
Gastrointest Endosc. 1995 May; 41(5) : 516-518.
- 96- SALVIA G, CASCIOLI CF, CICCIMARRA F, TERRIN G, CUCHIARRA S.
A case of protein-losing enteropathy caused by intestinal lymphangiectasia in a preterm infant.
Pediatrics. 2001 ; 107(2) : 416-7.
- 97- SCHMIDER A, HENRICH W, RELES A, VOGEL M, DUDENHAUSEN JW.
Isolated fetal ascites caused by primary lymphangiectasia : a case report.
Am J Obstet Gynecol. 2002 Jan ; 184(2) : 227-8.

98- SETHURAMAN G, MALHOTRA AK, KHAITAN BK, SHARMA VK, KUMAR R, MAKHARIA GK, et al.

Familial pachydermoperiostosis in association with protein-losing enteropathy.

Clin Exp Dermatol. 2006 Jul ; 31(4) : 531-4.

99- SHANI M, THEODOR E, FRAND M, GOLDMAN B.

A family with protein-losing enteropathy.

Gastroenterology. 1974 ; 66 : 433-445.

100- SHPILBERG O, SHIMON I, BUJANOVER Y, BEN-BASSAT I.

Remission of malabsorption in congenital intestinal lymphangiectasia following chemotherapy for lymphoma.

Leuk Lymphoma. 1993 Sep ; 11(1-2) : 147-8.

101- STEVENS RL, JONES B, FISCHMAN EK.

The CT halo sign : a new finding in intestinal lymphangiectasia.

J Comput Assist Tomogr. 1997 Nov-Dec ; 21(6) : 1005-7.

102- SWAIN CP.

Videocapsule investigation of small bowel.

Gastroenterol Clin Biol. 2006 ; 30 : 750-751.

103- TIFT WL, LLOYD JK.

Intestinal lymphangiectasia. Long-term results with MCT diet.

Arch Dis Child. 1975 ; 50(4) : 269-276.

104- VALLET HL, HOLTZAPPLE PG, EBERLEIN WR, YAKOVAC WC, MOSHANG T, BONGIOVANI AM.

Noonan syndrome with intestinal lymphangiectasia. A metabolic and anatomic study.

Journal of Pediatrics. 1972 ; 80(2) : 269-7

105- VELDHUYZEN VAN ZANTEN SJ, BARTELSMAN JF, TYTGAT GN.

Endoscopic diagnosis of primary intestinal lymphangiectasia using a high-fat meal.

Endoscopy. 1996 May ; 18(3) : 108-10.

106- VIGNES S, BELLANGER J.

Intérêt de l'entérocopie par vidéocapsule dans le diagnostic des lymphangiectasies intestinales primitives.

La Revue de Médecine Interne. 2007 Mars ; 28(3) : 173-75.

107- WAGNER A.

Treatment of protein-losing enteropathy due to idiopathic intestinal lymphangiectasies by parenteral nutrition.

Digest. 1969 ; 2 : 167-171.

108- WALDMANN TA.

Protein-losing enteropathy.

Gastroenterology. 1966 ; 50(3) : 422-38.

- 109- WALDMANN TA, STEINFELD JL, DUTCHER TF, DAVIDSON JD, GORDON RS.
The role of the gastrointestinal system in « idiopathic hypoproteinemia ».
Gastroenterology. 1961 Sep ; 41(3) : 197-207.
- 110- WON KC, JANG BI, KIM TN, LEE HW, CHUNG MK, LEE HW.
A case of primary intestinal lymphangiectasia.
Korean J Intern Med. 1993 Jan ; 8(1) : 51-5.
- 111- YAMAMOTO H, TSUTSUI T, MAYUMI M et coll.
Immunodeficiency associated with selective loss of helper/inducer T cells and
hypogammaglobulinaemia in a child with intestinal lymphangiectasia.
Clin Exp Immunol. 1989 Feb ; 75(2) : 196-200.
- 112- YOSHIMURA K, YOSHIDA S, YAMAJI Y, KOMORI A, YOSHIDA A, KUBOTA T,
ISHIBASHI T.
De novo insG619 mutation in PAX2 gene in a Japanese patient with papillorenal syndrome.
Am J Ophthalmol. 2005 Apr ; 139(4) : 733-5.
- 113- YANG DM, JUNG DH.
Localized intestinal lymphangiectasia : CT findings.
Am J Roentgenol. 2003 ; 180(1) : 213-4.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

BON A IMPRIMER N° 311

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Maladie de Waldmann avec colobome rétinien familial : l'association peut-elle être fortuite?

A propos d'un cas avec revue de la littérature.

La maladie de Waldmann ou lymphangiectasie intestinale primitive est une affection rare, avec environ 200 cas dans le monde, d'origine congénitale, responsable d'une entéropathie exsudative par hypoplasie des canaux lymphatiques de la paroi intestinale. Elle engendre une dilatation des vaisseaux lymphatiques qui, lorsqu'ils se rompent, libèrent massivement de la lymphe dans la lumière digestive.

Au travers d'une revue de la littérature, nous découvrons que le diagnostic n'est pas toujours simple d'emblée. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont le syndrome oedémateux et la diarrhée chronique, auxquels s'ajoute parfois un syndrome carenciel. Biologiquement, une hypoprotidémie, une hypoalbuminémie, une hypogammaglobulinémie et une lymphopénie sont décrites. Le diagnostic est suggéré par l'augmentation de la clairance de l'alpha-1-antitrypsine puis confirmé par les biopsies intestinales et les images de la vidéocapsule endoscopie. Les mesures thérapeutiques sont limitées et surtout palliatives malgré l'émergence de nouvelles molécules. L'évolution et le pronostic sont inconstants en rapport avec le dysfonctionnement immunitaire.

Nous rapportons l'observation d'une femme de 71 ans qui souffre d'une maladie de Waldmann à révélation tardive, présentant un syndrome oedémateux isolé, associée pour la première fois à une autre pathologie congénitale malformative familiale, le colobome rétinien.

Waldmann's disease with family coloboma of retina : can the association be fortuitous ?

Report of a case and review of literature.

Waldmann's disease or primary intestinal lymphangiectasia is a rare and congenital disease, with about 200 cases in the world, responsible for protein-losing enteropathy by hypoplasia of lymphatic vessels of the intestinal wall. It engenders a dilatation of lymphatic vessels and liberation of lymph into gastrointestinal tract when they break.

Through the review of literature, we discover that diagnosis is not always easy. The most frequently clinical symptoms are oedematous syndrome and chronic diarrhoea, sometimes a deficiency syndrome joins to them. Biologically, hypoproteinemia, hypoalbuminemia, hypogammaglobulinemia and lymphopenia are described. The diagnosis is suggested by an increase of clearance of alpha-1-antitrypsin and confirmed by intestinal biopsies and videocapsule endoscopy. The therapies are limited and above all palliative, in spite of the arrival of new molecules. The evolution and the pronostic are inconstant in keeping with the deficiency of the immunity.

We report the case of a 71-years-old woman who suffers from a primary intestinal lymphangiectasia with a late onset. She presents an isolated oedematous syndrome, wich for the first time is associated with coloboma of retina, another congenital malformative family pathology.

Discipline : Médecine

Mots clés : Maladie de Waldmann ;
Lymphangiectasie intestinale primitive ;
Entéropathie exsudative ; lymphoedème ;
Hypoprotidémie ; Maladie congénitale ;
Colobome oculaire.

Key-words : Waldmann's disease ;
Primary intestinal lymphangiectasia ;
Protein-losing enteropathy ; lymphoedema ;
Hypoproteinemia ; Congenital disease ;
Ocular coloboma.