

# Maladies héréditaires des fibres collagènes et élastiques : quoi de neuf ?

C. BEYLOT

Professeur Emérite de Dermatologie - Hôpital du Haut-Lévêque (CHU de Bordeaux) - 33 604 PESSAC

L. MARTIN

Praticien Hospitalier - Service de Dermatologie, consultation pluridisciplinaire PXE - Hôpital Porte-Madeleine (CHR Orléans)  
BP 2439 - 45 032 ORLEANS Cedex 1

De grands progrès ont été réalisés depuis une vingtaine d'années dans la compréhension de ces affections héréditaires du collagène et des fibres élastiques. Même s'il reste encore du chemin à parcourir sur le plan de la connaissance et de ses conséquences thérapeutiques éventuelles, les défauts moléculaires et les gènes responsables de beaucoup de ces maladies ont pu être identifiés grâce à la recherche biochimique et génétique. Ces découvertes ont parfois mené à des conceptions et des classifications différentes de celles que nous connaissons. Le tissu conjonctif et ses protéines fibreuses extra-cellulaires, les fibres collagènes et élastiques sont très répandus dans l'organisme et leur pathologie héréditaire a pratiquement toujours une expression systémique. Seules les maladies qui intéressent le dermatologue, en raison de leur composante cutanée prédominante seront envisagées ici, à l'exclusion de l'épidermolyse bulleuse dystrophique liée à un défaut du collagène VII.

Cet article qui est axé sur les nouveautés dans ce domaine ne rappelle que très brièvement la description clinique de ces affections.

## SYNDROMES D'EHLERS - DANLOS

*Des défauts du collagène avec une grande hétérogénéité génétique. Une nouvelle classification*

Ces syndromes d'Ehlers-Danlos ont en commun des signes cliniques bien connus, hyperélasticité cutanée et hyperlaxité articulaire, fragilité tissulaire, plus ou moins accentués et regroupés selon les différents types. La nouvelle classification, dite de Villefranche (1) où a eu lieu une réunion de consensus en 1997, apporte une certaine simplification, puisqu'elle ne reconnaît que 6 types (au lieu des 11 précédents) basés sur les défauts génétiques et biochimiques responsables (2).

**Le type classique** (anciens type I *gravis* et type II *mitis* qui ne différaient entre eux que par leur sévérité phénotypique) a une prévalence de 1/20 000 à 1/40 000, probablement sous estimée. Sa transmission est dominante autosomique. Il est caractérisé cliniquement par des critères majeurs: l'hyperélasticité cutanée (fig 1), les cicatrices atrophiques, l'hyperlaxité articulaire (fig 2) et un certain nombre de critères mineurs (3).

Fig. 1 : SED classique. Hyperélasticité cutanée.



Fig. 2 : SED classique. Hyperlaxité articulaire.



La biopsie cutanée standard est souvent peu significative. En microscopie électronique, il existe parfois des fibrilles géantes en fleur, mais elles ne sont pas spécifiques.

Le type classique est dû à un défaut du collagène V (collagène mineur hétérotrimérique, formé de 2 chaînes  $\alpha 1$  (V) (locus 9q34.2-q34.3) et d'une chaîne  $\alpha 2$  (V) (locus 2q31) (3, 4). Ce collagène V est associé au collagène I dont il régule le diamètre et l'organisation fibrillaire. Le défaut porte sur les gènes codant pour le collagène V, *COL5A1* (OMIM: 120215) et *COL5A2* (OMIM: 120190). Environ 50 % des patients ont des mutations identifiables sur ces gènes, mais l'analyse séquentielle n'est effectuée que dans le cadre de la recherche. Dans 25 % des cas, il y a une haploinsuffisance pour le *COL5A1* mRNA. L'allèle nul du *COL5A1* peut être alors dépisté par un test sur culture de fibroblastes plus accessible.

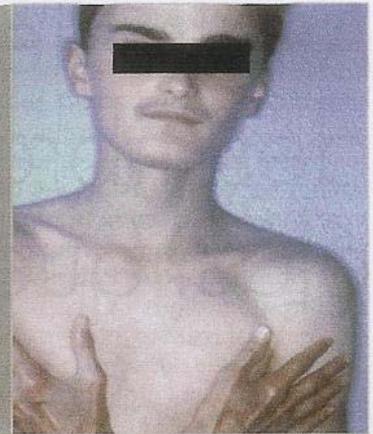
Il existe cependant à l'intérieur de ce type classique une hétérogénéité génétique car exceptionnellement le défaut porte sur le collagène I et est dû à une non substitution de la glycine dans le gène *COL1A1* codant pour les chaînes pro  $\alpha$  (I) du collagène I (4). D'autre part, une forme autosomique récessive ayant le phénotype du type classique, mais sans les cicatrices a été individualisée et correspond à des mutations homozygotes sur le gène *TNX* codant pour la Tenascine-X qui n'est pas une protéine collagénique mais matricielle dont les fonctions ne sont pas encore parfaitement connues, jouant probablement un rôle important dans le dépôt du collagène par les fibroblastes (4,5). Des mutations hétérozygotes sur ce gène, en particulier chez les femmes, se traduiraient par le phénotype du type hypermobile.

**Le type hypermobile** (ancien type III), dont la prévalence se situe entre 1/5000 et 1/20000, transmis en dominance autosomique, est caractérisé avant tout par une hypermobilité articulaire supérieure à 5 dans le score de BEIGHTON (6). Plus marquée chez l'enfant et la femme, elle diminue avec l'âge. Le diagnostic est difficile avec la très fréquente hypermobilité articulaire bénigne familiale isolée et il est probable que le diagnostic de SED hypermobile est souvent porté par excès. En faveur d'un véritable SED on peut retenir une peau douce et veloutée avec une hyperextensibilité modérée ou absente. Il n'y a pas de fragilité cutanée et peu ou pas de cicatrices atrophiques. Dans les critères mineurs sont répertoriées toutes les complications liées à l'hypermobilité articulaire (luxations, entorses etc.).

Le défaut génétique de ce type hypermobile (OMIM 13020) est encore inconnu. Dans quelques cas, une haploinsuffisance de la ténascine X a été mise en évidence.

**Le type vasculaire** (ancien type IV, artériel ou ecchymotique) est nettement plus rare que les deux précédents (prévalence estimée: 1/50000 à 1/250000). Il est transmis en dominance autosomique. 50 % des patients ont un parent atteint mais dans 50 % des cas il s'agit de mutations nouvelles. Cependant un mosaïcisme germinale chez un parent est possible dans 20 % des cas (7). Les signes majeurs sont bien connus (7,8,9): peau fine translucide, laissant voir le réseau veineux sous-

Fig. 3 : SED vasculaire. Peau fine laissant voir au décolleté le réseau veineux sous-jacent. Visage caractéristique, à la fois sérieux et fragile, yeux globuleux et cernés, nez fin, oreilles sans lobules. Acrogeria.



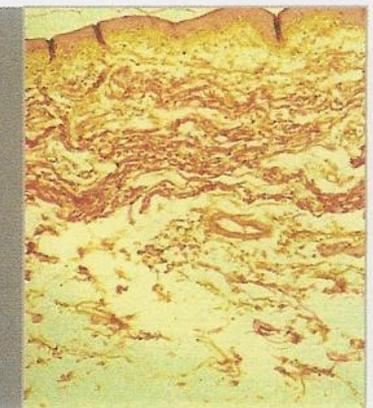
jaçant, en particulier au niveau du décolleté (fig 3), fragilité tissulaire avec ruptures artérielles, digestives et utérine, saignement profus, faciès caractéristique (nez pincé, yeux proéminents et globuleux, lèvres fines, petit menton, oreilles sans lobules). L'acrogeria (fig 4), si évocatrice, figure parmi les signes mineurs. L'hyperélasticité cutanée et l'hyperlaxité articulaire sont très modérées.

La biopsie est ici intéressante, car dès l'examen standard, elle confirme l'hypoplasie du derme avec agencement lâche de fibres collagènes grêles et vaisseaux béants (fig 5). La microscopie électronique montre mieux encore la raréfaction du collagène (fig 6) avec des fibres collagènes grêles composées de fibrilles de calibre faible et irrégulier (fig 7) contrastant parfois avec une hyperplasie relative des fibres élastiques. Mais ce sont surtout les fibroblastes au reticulum endoplasmique dilaté, par rétention

Fig. 4 : SED vasculaire. Acrogeria. Aspect vieilli et décharné de la main (jeune homme de 15 ans).



Fig. 5 : SED vasculaire. Derme aminci, de texture lâche, avec faisceaux de fibres collagènes grêles, horizontalisés.



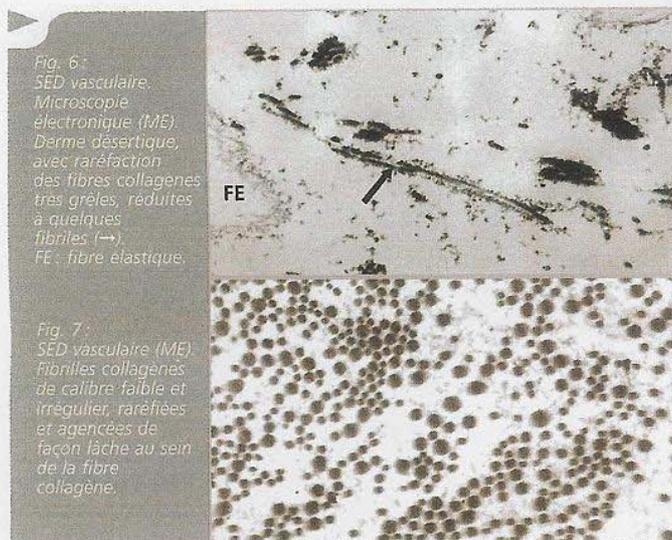


Fig. 6 :  
SED vasculaire.  
Microscopie  
électronique (ME)  
Derme désertique,  
avec raréfaction  
des fibres collagènes  
très grêles, réduites  
à quelques  
fibrilles (→).  
FE : fibre élastique.

Fig. 7 :  
SED vasculaire (ME)  
Fibrilles collagènes  
de calibre faible et  
irrégulier, raréfiées  
et agencées de  
façon lâche au sein  
de la fibre  
collagène.

du pro-collagène III qui sont très évocateurs et spécifiques de la forme acrogérique (fig 8) (8).

Cette rétention fibroblastique peut aussi être objectivée en microscopie optique par immunofluorescence avec un anticorps anti-procollagène III (10).



Fig. 8 : SED vasculaire  
acrogérique (ME)  
Fibroblastes rétentionnels  
au reticulum  
endoplasmique dilaté  
par le procollagène III (\*).  
Fibres collagènes  
raréfiées et grêles.  
Augmentation relative  
des fibres élastiques.

Dans le type vasculaire (OMIM 120180), il s'agit d'un défaut du collagène III (locus 2q31), collagène homotrimerique comportant 3 chaînes identiques  $\alpha 1$  III et actuellement, 320 mutations portant sur le gène *COL3A1* sont connues (7, 9).

Bien que le diagnostic soit essentiellement clinique, la gravité du type vasculaire, liée au haut risque de ruptures artérielles, justifie la recherche d'une preuve biologique. Le dosage du pro-collagène III plasmatique, s'il est abaissé, a une valeur d'orientation, mais ce test est peu fiable. La biopsie et l'étude ultra-structurale apportent, on l'a vu, des arguments au diagnostic. Sur culture de fibroblastes on peut objectiver la diminution du pro-collagène III et les anomalies de sa mobilité électrophorétique. L'analyse génétique moléculaire, si elle est pratiquée détecte un taux de mutations très élevé (98 à 99 %). Un diagnostic pré-natal, biochimique ou par génétique moléculaire, dans les familles à risque peut-être effectué sur un prélèvement de villosités chorales.

**Le type cyphoscoliotique** (ancien type VI oculaire-scoliotique) est rare (prévalence 1/100000) (11). Sa transmission est récessive autosomique. Parmi les

signes majeurs, on note une hyperlaxité articulaire généralisée, une hypotonie musculaire, avec un retard de l'acquisition de la marche et une perte de la déambulation dans la 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> décennie. La cyphoscoliose, présente à la naissance, s'accroît ensuite. Il existe une fragilité de la sclère, mais la rupture oculaire, sur laquelle on insistait lors des premières descriptions, est exceptionnelle.

On savait déjà depuis longtemps que dans ce type cypho-scoliotique (OMIM 153454), un déficit en lysyl-hydroxylase, enzyme qui intervient dans la biosynthèse du collagène était en cause. Cet enzyme est codé par le gène *PLOD1* (locus 1p36.3-p36.2) dont 20 mutations sont connues.

Le diagnostic peut être confirmé par un test urinaire simple et assez accessible qui montre l'augmentation du rapport des liaisons déoxyypyridoline / pyridinoline. Le dosage de l'hydroxylysine dermique est assez facile. Par contre, l'évaluation de l'activité de la lysyl-hydroxylase dans les fibroblastes et la mise en évidence de mutations du gène *PLOD1* sont du domaine de la recherche.

**Le type arthrochaliasique** (anciens types VII a et VII b) est très rare puisqu'il n'y a qu'une trentaine de cas dans la Littérature. Il est transmis en dominance autosomique avec plus de mutations de *novo* que de cas familiaux (12).

L'hypermobilité articulaire généralisée sévère, avec luxations récidivantes et luxation de hanche est le signe majeur caractéristique.

Ce type arthrochaliasique (OMIM 130060) porte sur le collagène I qui, par skipping de l'exon 6 des gènes *COL1A1* (locus 17q21-q22) ou *COL1A2* (locus 7q21-q22), subit un défaut de clivage du propeptide aminoterminal. Le diagnostic peut être établi par l'étude électrophorétique des propeptides amino-terminaux du collagène I sur culture de fibroblastes. L'identification de la mutation est du domaine de la recherche.

**Le type dermatosparaxis** est extrêmement rare puisque 10 cas seulement ont été décrits. Connue en pathologie animale (dermatosparaxis du veau) ce SED est caractérisé par une extrême fragilité cutanée avec une peau relâchée et redondante ressemblant à celle d'une *cutis laxa*. Il est transmis en récessivité autosomique (13).

Le dermatosparaxis (OMIM 225410) concerne aussi le collagène I et est lié à un déficit enzymatique en pro-collagène 1N-terminal peptidase, codé par le gène *ADAMTS2* situé sur le chromosome 5.

En microscopie électronique, les aspects en hiéroglyphes des fibrilles collagène sont très particuliers et spécifiques.

L'évaluation de l'activité enzymatique est du domaine de la recherche.

**Les autres types d'Ehlers-Danlos de l'ancienne classification sont rarissimes :**

les types V et X n'ont été décrits que dans une seule famille. Le type VIII péri-odontal est rare et d'autonomie discutée, dominant autosomique. Le type IX a été reclassé comme forme récessive liée à l'X allélique du syndrome de Menkes.

## PSEUDO-XANTHOME ELASTIQUE

Les anomalies des fibres élastiques ne sont pas primitives. Leur minéralisation est secondaire au défaut d'un gène qui code pour *ABCC6*, un transporteur membranaire exprimé principalement par le foie

La prévalence du PXE (OMIM 264800) pourrait être de l'ordre de 1/10000, avec une prédominance féminine (sex ratio 2 / 1) (14). La transmission est récessive autosomique et les anciennes classifications qui mentionnaient des types dominants doivent être abandonnées. Il s'agissait de pseudo-dominance avec un parent atteint cliniquement de PXE et l'autre apparemment indemne mais hétérozygote. Cette situation n'est pas rare car on sait que l'hétérozygotie est très fréquente dans la population générale (15).

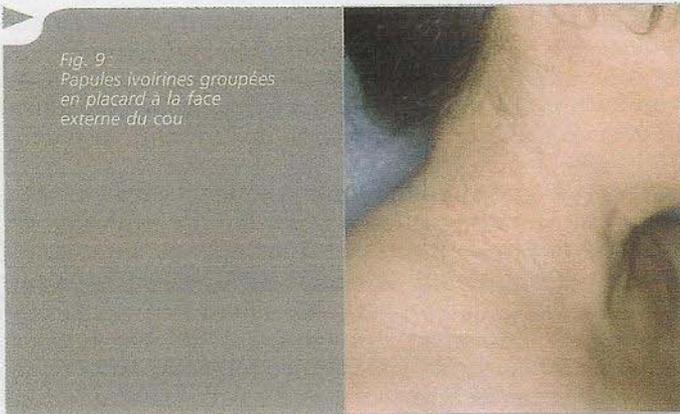


Fig. 9 :  
Papules ivoirines groupées  
en placard à la face  
externe du cou.

Les signes cliniques du PXE, dont les organes cibles sont la peau, les yeux et les vaisseaux sont bien connus : papules jaunâtres pseudo-xanthomateuses groupées en placard au niveau du cou (fig 9) et des grands plis, où la peau est souvent relâchée et redondante (fig 10), stries angioïdes au fond d'œil (fig 11) et syndrome maculaire lié à la formations de néo-vaisseaux, atteintes viscérales ischémiques plus souvent qu'hémorragiques liées à l'atteinte des fibres élastiques pariétales des artères de petit et moyen calibre (14).



Fig. 10 : PXE  
Peau axillaire  
relâchée et  
redondante.

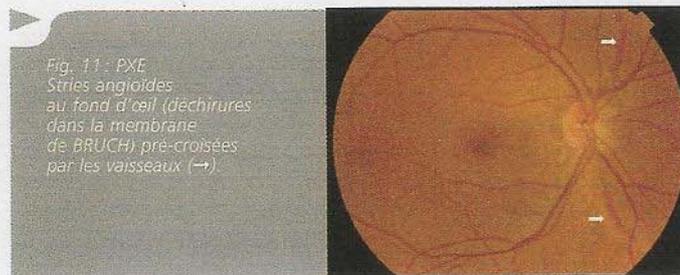


Fig. 11 : PXE  
Stries angioïdes  
au fond d'œil (déchirures  
dans la membrane  
de BRUCH) pré-croisées  
par les vaisseaux (→).

La biopsie cutanée, qu'il faut prélever en zone non insolaire, pour que la lecture ne soit pas gênée par l'élastose solaire, confirme le

diagnostic clinique en montrant l'élastorrhexie typique, avec dans le derme réticulaire des fibres élastiques augmentées en nombre, épaissies, tronçonnées (fig 12). La coloration de Von Kossa met en évidence des calcifications au niveau de ces fibres. (fig 13) (14).

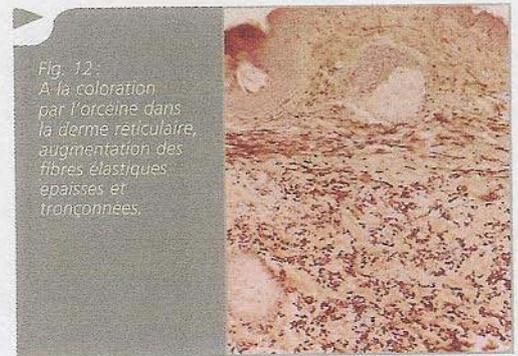


Fig. 12 :  
A la coloration  
par l'orceïne dans  
la derme réticulaire,  
augmentation des  
fibres élastiques  
épaissies et  
tronçonnées.



Fig. 13 : PXE  
La coloration de  
Von Kossa révèle  
de nombreuses  
calcifications,  
colorées en noir,  
au sein des fibres  
élastiques.

La microscopie électronique précise les altérations des fibres élastiques, avec des calcifications précoces dès l'enfance (fig 14), s'accroissant ensuite pour former des zones très denses aux électrons, occupant massivement presque toute la fibre (fig 15), avec alternance de trous liées à la difficulté de la coupe ultra-fine. A proximité de ces fibres élastiques calcifiées, on voit souvent des fibrilles collagènes géantes en fleur, non spécifiques (16). Le PXE n'est pas lié, comme on l'avait d'abord cru, à un gène codant pour un composant des fibres élastiques. Le groupe de Le Saux et 3 autres équipes ont mis simultanément en évidence en 2000 des mutations portant sur le gène *ABCC6* et montré qu'elles étaient responsables du PXE (17). Ce gène *ABCC6* (ATP-binding cassette subtype C number 6) situé sur le bras court du chromosome 16 (16

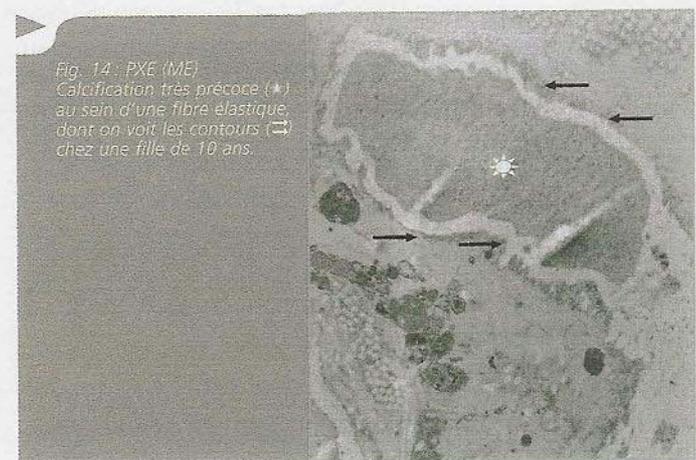


Fig. 14 : PXE (ME)  
Calcification très précoce (\*)  
au sein d'une fibre élastique,  
dont on voit les contours (→)  
chez une fille de 10 ans.



Fig. 15: PXE (ME)  
Calcification massive électron dense des fibres élastiques, dont on devine par endroits les contours (→).

p 13.1) code pour un transporteur membranaire ABCC6 exprimé surtout dans le foie et le rein, organes connus pour leur capacité de détoxification (18). La ou les molécules transportées par ABCC6 ne sont pas connues, mais on pense que l'absence ou le déficit fonctionnel du transporteur ABCC6 est responsable de la calcification des fibres élastiques à distance des organes déficitaires en ABCC6. Le PXE apparaît donc comme une maladie métabolique médiée par le sérum (19). Actuellement, on connaît environ 150 mutations du gène *ABCC6* (14), mais parfois, notamment dans les formes tardives de PXE décrites chez des Grecs bêta thalassémiques, ces mutations de *ABCC6* ne sont pas retrouvées (20). Très récemment une forme variante de PXE associant atteinte cutanée très étendue (à type de cutis laxa généralisée), stries angioïdes et artériosclérose non compliquées, déficit en facteurs vitamine K-dépendants, a été associée au gène *GGCX* codant la gammaglutamyl carboxylase de la vitamine K (21).

## CUTIS LAXA

Un groupe d'affections rares, très hétérogènes sur le plan génétique

Ces affections très rares dont la prévalence n'est pas connue sont hétérogènes sur le plan phénotypique et génétique. Elles ont en commun sur le plan clinique une peau lâche, redondante, ayant perdu son élasticité (fig 16) et à la biopsie standard une raréfaction des fibres élastiques avec absence de fibres matures. En microscopie électronique, l'élastine est très raréfiée et seule la charpente microfibrillaire est visible (fig 17). Si le diagnostic clinique de cutis laxa est assez aisé, celui de sa variété et donc de son pronostic est difficile et est affaire d'équipes très spécialisées. On distingue ainsi:

- des formes dominantes autosomiques (OMIM 123700), dont certaines sont liées à des mutations du



Fig. 16: Cutis laxa. Peau flasque et redondante aspect vieilli chez une enfant de 5 ans.

gène de l'élastine. Elles sont d'apparition assez tardive, parfois difficiles à distinguer des formes acquises et ont un pronostic relativement bénin car les atteintes viscérales, notamment pulmonaires sont habituellement modérées (22).

- des cutis laxa liées à l'X (OMIM 304150), identiques à l'ancien SED type IX, classé comme forme allélique du syndrome de Menkès, avec un meilleur pronostic. Elles sont associées à une dysmorphie faciale, des exostoses, des sténoses artérielles intra-craniennes, un déficit intellectuel. Elles sont associées à des mutations du gène *ATPA7* et à des anomalies du transport du cuivre.

- des cutis laxa récessives autosomiques :

- de type 1 (OMIM: 219100), la plus grave par ses atteintes viscérales, surtout pulmonaire, associée à des mutations dans le gène *FBLN5* codant pour la fibuline 5 (23), plus rarement à des mutations concernant la fibuline 4 (24), des anomalies de la glycosylation des protéines matricielles (25), de la laminine bêta-1 (26).
- de type 2 (OMIM 219200) où le visage est respecté et où la cutis laxa prédomine en région palmo-plantaire, associé à des mutations du gène de la lysyloxydase (27).
- ou syndromiques, notamment le syndrome de DE BARSY qui associe à la cutis laxa un tableau de progeria atypique.



Fig. 17: Cutis Laxa (ME)  
Icol. Pr. Paulette BLOUJAC-SAGE  
Les fibres élastiques (FE), très pauvres en élastine (e) sont quasiment réduites à leur charpente microfibrillaire (mf).

## LE SYNDROME DE BUSCHKE OLLENDORFF (SBO)

Une augmentation focale considérable de l'élastine  
Des mutations hétérozygotes conduisant à une perte de fonction de la protéine *LEMD3*

Le SBO, transmis en dominance autosomique, associe une dermatofibrose lenticulaire souvent discrète (fig 18), à ne pas confondre avec les papules du PXE, et une ostéopœcilie asymptomatique.

La biopsie cutanée doit être assez profonde pour emporter le derme réticulaire car c'est à ce niveau que l'on met en évidence les modifications des fibres

Fig. 18 :  
Syndrome de  
Buschke-Ollendorff.  
Dermatofibrose  
lenticulaire profuse  
au niveau de la  
region abdominale.



Fig. 19 : Syndrome de Buschke-Ollendorff.  
Dans le derme réticulaire, augmentation focale des fibres élastiques  
rubannées, anastomosées en bois de cerf.

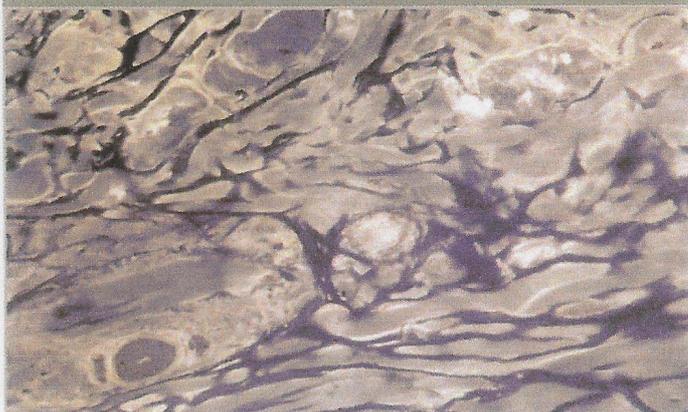
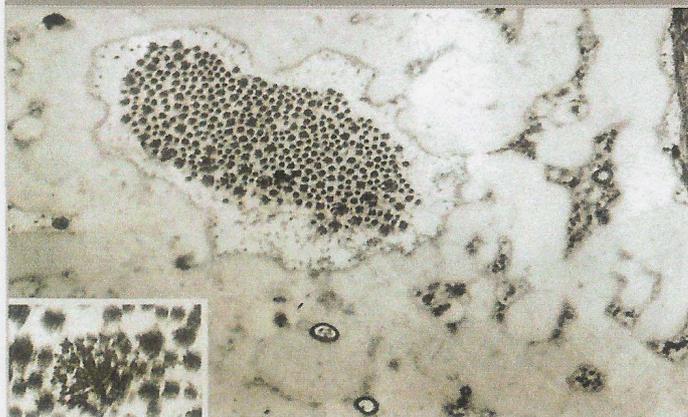


Fig. 20 : Syndrome de Buschke-Ollendorff (ME).  
Fibres élastiques nombreuses, aux contours festonnés, dont l'élastine  
très augmentée, exubérante, n'est plus contenue par la charpente  
microfibrillaire et s'étale en tous sens, enfermant une fibre collagène,  
comportant de nombreuses fibrilles collagènes géantes en fleur.  
(détail d'une fleur de collagène en cartouche).



élastiques qui sont augmentées en nombre et en calibre, non fragmentées comme celles du PXE, mais au contraire rubannées, anastomosées en bois de cerf (fig 19).

La microscopie électronique (28) confirme l'augmentation considérable des fibres élastiques, avec une élastine très abondante contrastant avec la rareté des microfibrilles. Cette élastine qui n'est plus maintenue par la charpente microfibrillaire s'étale en bourgeonnant de façon exubérante (fig 20). A proximité, les fibrilles collagènes géantes en fleur sont nombreuses.

Les diverses manifestations du SBO sont alléliques et

HELLEMANS (29) a montré en 2004 que des mutations hétérozygotes, conduisant à la perte de fonction du gène *LEMD3* codant pour LEMD3 (appelée aussi MAN1), une protéine de la membrane interne du noyau, étaient en cause. Un phénomène d'haploinsuffisance, où il y a perte de 50 % de la fonction, fait apparaître le phénotype pathologique. La fonction de la protéine codée par *LEMD3* n'est pas exactement connue, mais on suppose qu'elle intervient au niveau des signaux de transduction intra-cellulaire et de TGF-beta.(30)

## LE SYNDROME DE MARFAN

Défaut de la fibrilline 1 et des microfibrilles par mutation de *FBN1*. Incidence sur TGFβ

Les patients atteints de SdM se caractérisent par leur haute taille et l'arachnodactylie, (fig 21-22) due à la croissance excessive des os longs, l'ectopie du cristallin et surtout l'anévrisme de l'aorte ascendante qui conditionne

Fig. 21 :  
Syndrome  
de Marfan  
Haute taille, avec  
dolichosténomie  
et arachnodactylie.  
Scoliose grave  
nécessitant  
un corset plâtré et  
pectus excavatum.

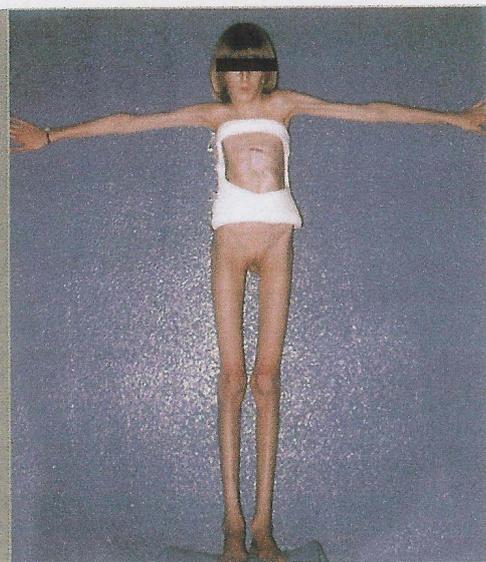


Fig. 22 :  
Syndrome  
de Marfan  
Arachnodactylie.  
Comparaison avec  
une main normale.



Fig. 23 :  
Syndrome  
de Marfan.  
Larges vergetures  
thoraciques



le pronostic vital. Les manifestations cutanées, hyperélasticité très modérée et parfois vergetures thoraciques (fig 23) sont considérées comme des critères mineurs. La transmission est dominante autosomique (31).

La biopsie cutanée, peu significative, peut montrer des fibres élastiques un peu grêles, mais c'est surtout au niveau de l'aorte que l'on observe des altérations des fibres élastiques avec médianécrose.

Pendant longtemps on a pensé que le SdM était directement lié à une anomalie des fibres élastiques, mais certains tissus n'en contenant pas comme les os, le ligament suspenseur du cristallin étaient cependant atteints. En fait ce sont des mutations du gène *FBN1*, codant pour la fibrilline 1, constituant des microfibrilles, composant entre autres des fibres élastiques, qui sont responsables du SdM (OMIM 134797) (31). L'anomalie génique est localisée en 15q21.1 (32).

Les mutations de fibrilline 1 ont des effets qui vont au-delà de la faiblesse structurelle des tissus et notamment des fibres élastiques. Elles déclenchent aussi une augmentation de l'expression et de la production des métalloprotéases matricielles, avec libération de TGF  $\beta$ , dont les protéines de liaison ont une homologie avec la fibrilline 1 (33). Une augmentation de TGF  $\beta$  pourrait expliquer certains symptômes comme la croissance osseuse excessive ou les altérations myxomateuses de la valve mitrale.

Certains patients ayant les critères phénotypiques du SdM n'ont cependant pas de mutations de *FBN1* mais des mutations diverses du gène *TGFBR2* du récepteur de TGF  $\beta$  (34).

L'implication de TGF  $\beta$  apporte pour l'avenir l'espoir de moduler cette cytokine. Des essais réalisés sur des modèles animaux avec le losartan, anti TGF  $\beta$ , sont encourageants et seront peut-être bientôt transposables à l'homme (35)

## Bibliographie

Une bibliographie plus complète pourra être consultée dans : C. Beylot, L. Martin. *maladies héréditaires du collagène et des fibres élastiques. A paraître dans l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale.*

- 1- Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet* 1998 ; 77 : 31-37
- 2- Uitto J. The Ehlers-Danlos syndrome-phenotypic spectrum and molecular genetics. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 311-312
- 3- Wenstrup R, De Paepe A. Ehlers-Danlos Syndrome, Classic Type. *Gene Reviews*, www.genetests.org last update 2003
- 4- Malfait F, De Paepe A. Molecular genetics in classic Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 139: 17-23
- 5- Bristow J, Carey W, Egging D, Schalkwijk J, Tenascin-X, Collagen, Elastin, and the Ehlers-Danlos Syndrome. *Am J Med Genet C Semin. Med Genet* 2005;139C: 24-30
- 6- Levy HP Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type. *Gene Reviews*, www.genetests.org last update 2004
- 7- Pepin MG, Byers PH. Ehlers-Danlos Syndrome, Vascular Type. *Gene Reviews*, www.genetests.org last revision 2005
- 8- Beylot C, Doutre MS, Beylot-Barry M, Busquet M. Les atteintes artérielles au cours des dysplasies héréditaires du tissu conjonctif. *Rev Méd Int* 1994, 15 : 193-209
- 9- Germain DP, Herrera-Guzman Y. Vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Genet* 2004 ; 47 : 1-9
- 10- Temple AS, Hinton P, Narcisi P, Pope FM. Detection of type III collagen in skin fibroblasts from patients with Ehlers-Danlos syndrome type IV by immunofluorescence. *Br J Dermatol* 1988; 118: 17-26
- 11- Wenstrup R, Yeowell HN. Ehlers-Danlos Syndrome, Kyphoscoliotic Form. *Gene Reviews*, www.genetests.org last update 2005-15 p
- 12- Kosho T, Takahashi J, Ohashi H, Nishimura G, Kato H, Fukushima Y. Ehlers-Danlos syndrome type VIB with characteristic facies, decreased curvatures of the spinal column, and joint contractures in two unrelated girls. *Am J Med Genet* 2005; 138 A: 282-287
- 13- Colige A, Nuytinck L, Hauser I, van Essen AJ, Thiry M, Herens C et al Novel mutations responsible for the dermatosparactic type of Ehlers-Danlos syndrome (type VII C) and common polymorphism in ADAMTS2 gene. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 656-663 k
- 14- Chassaing N, Martin L, Calvas P, Le Bert M, Hovnanian A. Pseudoxanthoma elasticum : A clinical, pathophysiological and genetic update including 11 novel ABCC6 mutations. *J Med Genet* 2005;42:881-892
- 15- Trip MD, Smulders YM, Wegman JJ, Hu X, Boer JM, ten Brink JB, et al. Frequent mutation in the ABCC6 gene (R1141X) is associated with a strong increase in the prevalence of coronary artery disease. *circulation* 2002; 106: 773-775
- 16- Lebwohl M, Schwartz E, Lemlich G, Lovelace O, Shaikh-Bahai F, Fleischnmayer R. Abnormalities of connective tissue components in lesional and non-lesional tissue of patients with pseudoxanthoma elasticum. *Arch Dermatol Res* 1993;285:121-126.
- 17- Le Saux O, Urban Z, Tschuch C, Csizsar K, Bacchelli B, Quagliano D, et al. Mutations in a gene encoding an ABC transporter cause pseudoxanthoma elasticum. *Nat Genet* 2000;25:223-227.
- 18- Scheffer GL, Hu X, Pijnenborg AC, Wijnholds J, Bergen AA, Scheper RJ. MRP6 (ABCC6) detection in normal human tissues and tumors. *Lab Invest* 2002;82:515-518
- 19- Le Saux O, Bunda S, Van Vart CM, Doucet V, Got L, Martin L et al serum factors from pseudoxanthoma elasticum patients alter elastic fibers formation in vitro. *J Invest dermatol* 2006: 126: 1497-505
- 20- Hamlin N, Beck K, Bacchelli B, Cianciulli P, Pasquali-Ronchetti I, Le Saux O. Acquired Pseudoxanthoma elasticum-like syndrome in beta-thalassaemia patients. *Br J Haematol* 2003;122:852-854
- 21- Vanakker OM, Martin L, Gheduzzi D, Leroy BP, Loeyts B, Guerci VI, et al. Pseudoxanthoma elasticum-like phenotype with cutis laxa and multiple coagulation factor deficiency represents a separate genetic entity. *J Invest Dermatol* (sous presse).
- 22- Tassabehji M, Metcalfe K, Hurst J, Aschcroft GS, Kiely C, Wilnot C, et al. An elastin gene mutation producing abnormal tropoelastin and abnormal elastic fibres in a patient with autosomal dominant cutis laxa. *Hum Mol Genet* 1998;7: 1021-1028
- 23- Loeyts B, van Maldergem L, Mortier G, Coucke P, Gerniers S, Naeyert JM, et al. Homozygosity for a missense mutation in fibulin-5 (FBLN5) results in a severe form of cutis laxa. *Hum Mol Genet* 2002;11:2113-2118
- 24- Huchtagowder V, Sausgruber N, Kim KH, Angie B, Marmorstein LY, Urban Z. Fibulin-4: a novel gene for an autosomal recessive cutis laxa syndrome. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 1075-80
- 25- Morava E, Wopereis S, Coucke P, Gillissen-Kaesbach G, Voit T, Smeitink J, et al. Defective protein glycosylation in patients with cutis laxa syndrome. *Eur J Hum Genet* 2005;13:414-421
- 26- Bonneau D, Huret JL, Godeau G, Couet D, Putterman M, Tanzer J, et al. Recurrent ctb(7)(q31.3) and possible laminin involvement in a neonatal cutis laxa with a Marfan phenotype. *Hum Genet* 1991; 87: 317-319
- 27- Khakoo A, Thomas R, Trompeter R, Duffy P, Price R, Pope FM. Congenital cutis laxa and lysyloxidase deficiency. Congenital cutis laxa and lysyloxidase deficiency. *Clin Genet* 1997;51:109-114
- 28- Uitto J, Cruz DJ, Starcher BC, Whyte MP, Murphy WA. Biochemical and ultrastructural demonstration of elastin accumulation in the skin lesions of the Buschke Ollendorff syndrome. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 284-287
- 29- Hellemans J, Preobrazhenska O, Willaert A, Debeer P, Verdonck PC, Costa T et al Loss of function mutations in LEMD3 result in osteopoikilosis, Buschke Ollendorff syndrome and melorheostosis. *Nat Genet* 2004; 36: 1213-1218
- 30- Lin F, Morrisson JM, Wu W, Worman HJ. MAN 1, an integral protein of the inner membrane, binds Smad2 and Smad3 and antagonizes transforming growth factor-beta signaling. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 437-445
- 31- Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005, 366: 1965-76
- 32- Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A, Kaitila I, Peltonen L. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. *Engl J Med* 1990; 323: 935-939
- 33- Booms P, Ney A, Barthel F, Moroy G, Counsell D, Gille C et al. A fibrillin-1-fragment containing the elastin-binding-protein GxxPG consensus sequence upregulates matrix metalloproteinase-1: biochemical and computational analysis. *J Mol Cell Cardiol* 2006;40: 234-246
- 34- Disabella E, Grasso M, Marziliano N, Ansaldi S, Lucchelli C, Porcu E et al. Two novel and one known mutation of the TGFBR2 gene in Marfan syndrome not associated with FBN1 gene defects. *Eur J Hum Genet* 2006 ; 14 : 34-38
- 35- Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeyts BL, Cooper TK et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006, 312: 117-121