



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Bérangère LERONDEAU

Le 09 juillet 2013

**CUTIS LAXA GENERALISEE ACQUISE ASSOCIEE A UNE GAMMAPATHIE
MONOCLONALE DE SIGNIFICATION INDETERMINEE
A propos d'une observation**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur J-L. SCHMUTZ

Président

Madame le Professeur A. BARBAUD

} Juge

Monsieur le Professeur P. FEUGIER

} Juge

Madame le Docteur A-C. BURSZTEJN

} Juge

UNIVERSITE HENRY POINCARÉ, NANCY 1

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « *Pédagogie* » : Mme la Professeure Karine ANGIOI

Vice-Doyen Mission « *Sillon lorrain* » : Mme la Professeure Annick BARBAUD

Vice-Doyen Mission « *Finances* » : Professeur Marc BRAUN

Assesseeurs

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUUEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
• « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Commission de Prospective Universitaire :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	M. Christophe NEMOS
- Vie Étudiante :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Étudiants :	M. Xavier LEMARIE

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX –

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Patrick BOISSEL
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François
CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS -
Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER -
Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre
HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES -
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ -
Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre
NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc
PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER -
Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude
SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert
UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL

Professeur Michel BOULANGE - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE

Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeure Michèle KESSLER

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Hubert UFFHOLTZ -

Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS
(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER - Professeure Marie-Christine BENE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie ; oncologie (type mixte : biologique))

Docteure Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} Section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Françoise DREYFUS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS – Madame Natalia DE ISLA – Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Professeur de Dermatologie et Vénérologie

Vous nous faites l'honneur de juger et de présider cette thèse.

Nous vous remercions de nous avoir accueillis dans votre spécialité et de nous avoir transmis votre passion pour la dermatologie avec enthousiasme et bienveillance.

Vos compétences médicales, votre rigueur scientifique et vos qualités humaines impriment à votre service une dynamique dont nous avons pu bénéficier.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur Annick BARBAUD

Professeur de Dermatologie et de Vénérologie

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Vous nous avez transmis avec passion les bases de la dermato-allergologie.

Apprendre à votre côté est un enrichissement quotidien tant vos compétences, votre grand sens de la pédagogie et votre rigueur sont admirables.

Que cette thèse nous permette de vous témoigner notre profond respect et notre plus haute considération.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Pierre FEUGIER

Professeur d'Hématologie Clinique ; sous-section Hématologie, Transfusion

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Veillez trouver à travers ce travail l'expression de notre plus grand respect et de notre sincère admiration.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

Maître de Conférences-Praticien Hospitalier en Dermatologie et Vénérologie

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur de juger cette thèse.

Tes conseils et ton soutien dans l'élaboration de cette thèse ont été d'une aide précieuse.

Tes connaissances et ton investissement en Dermatologie Pédiatrique et en Génétique sont admirables.

Je te remercie pour ton encadrement, ta patience et ton extrême indulgence.

Sois assurée de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Jean-François CUNY

Vous nous faites découvrir au quotidien la richesse de la dermatologie, et vous nous transmettez votre savoir avec passion et votre curiosité sans limite. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus haute reconnaissance.

A Monsieur le Docteur François TRUCHETET,

Etre interne dans votre service a été d'un enrichissement considérable. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances, votre disponibilité sans limite et votre grand humanisme qui font de vous un modèle à suivre.

A Florence GRANEL-BROCARD, pour ton enseignement de la cancérologie dermatologique, ta gentillesse et ta disponibilité.

A mes chefs de clinique actuels ou anciens : Myriam, Estelle, Claire, Marie. Merci pour votre patience et vos conseils avisés.

A mes co-internes puis chefs :

A Amélie, ma « béquille » durant cette dernière année difficile, merci pour ton amitié, ton soutien inconditionnel et ton aide à l'élaboration de ce travail.

A Cécile, à tous les bons moments passés ensemble et autour d'un bistouri..., ta sérénité est exemplaire !

A Pauline et Maud, travailler à vos côtés est un plaisir !

A tous les médecins qui m'ont fait partager leur expérience : Julie Waton, Fadia Doumat-Batch, Anne-Lise Pinault, Philippe Muller, Jean Pouaha, Nelly Contet-Audonneau, Philippe Trechot, Philippe Beurey, Amine Driad.

Au Docteur Claire Bastien et au Docteur Jean Guedenet, merci pour votre précieuse aide et votre contribution à l'analyse histopathologique de ce travail.

Merci au Docteur Bert Callewaert et à toute son équipe, qui ont réalisé l'étude génétique du patient à Gand en Belgique.

A tous mes co-internes :

Marie R, à notre amitié et nos premiers pas d'interne dans le rire ou dans les larmes !

Delphine et Nathéo, vous allez nous manquer...Envoyez nous le soleil !

Claire, à nos fous-rires et à ta spontanéité !

Anne-Laure, merci pour ta gentillesse et ta générosité.

Clothilde, à tous les bons moments passés ensemble !

Fanny, merci pour ta bonne humeur et tes petits plats...

Axelle, c'est un plaisir de travailler à tes côtés,

Laurent, bon courage pour la suite...

Elodie, en souvenir de Beauregard et de nos 6 mois en diabétologie !

A mes autres co-internes : Aude, Estelle, Axelle B, Laurent C, Marie L, Sandra, Irina, Alexis, Marie H, Haroun, Sophie...

A tous le personnel soignant et à toutes les secrétaires des services de dermatologie de Nancy et de Thionville.

A Nicolas, ta présence au quotidien me permet d'aller de l'avant. Merci pour ta patience et ton soutien infailible dans toutes les épreuves.

A mes parents, pour leur éducation, leur dévouement, leurs sacrifices. Recevez ici toute ma reconnaissance et mon affection.

A ma sœur, Margaux, ma presque « jumelle » et à **Pierre**.

A mon grand frère, Benjamin, à **Sandrine, Eulalie et Nathanaël**.

A mes petits frères, Arthur et Gaspard.

A mes grands parents, avec toute mon affection.

A mon beau-père, Xavier.

A toute ma famille.

A ma « belle famille », Marion, Mireille et Marcel, merci de m'avoir accueillie sous votre toit.

A mes amis de longue date :

A Meg-Ann et Mélanie, notre amitié a traversée les années. A tous nos merveilleux souvenirs et à tous les bons moments qui nous attendent !

A ma vieille bande de lycée : **Nico, Louis, Charles, Chach, Rodo et Marie**, à notre complicité, nos vacances et nos dîners-débats !

A mes amis de fac : **Boule, Casper, Lenfant, Laura, Antoine, Guigui** et **Anne-Cé** ! Aux bons moments passés ensemble et à toutes nos soirées...

Une pensée spéciale à mes amis Nancéiens qui m'ont chaleureusement accueillie : **Jean-Baptiste, Fabienne, Adrien, Benjamine, Marie L...**

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION.....	21
2. OBSERVATION CLINIQUE.....	22
2.1. Antécédents médico-chirurgicaux	22
2.2. Histoire de la maladie	22
2.3. Présentation clinique.....	22
2.4. Examens biologiques.....	23
2.4.1. Explorations biologiques standards.....	23
2.4.2. Explorations protidiques	23
2.4.3. Examens infectieux	25
2.4.4. Examens immunologiques	25
2.4.5. Autres examens	25
2.5. Examens complémentaires	25
2.5.1. Histologie cutanée	25
2.5.1.1. Microscopie optique.....	25
2.5.1.2. Microscopie électronique	26
2.5.2. Myélogramme	29
2.5.3. Radiographies.....	29
2.5.4. Explorations cardiaques	29
2.5.5. Explorations pulmonaires.....	29
2.6. Enquête génétique.....	29
2.7. Diagnostic	30
2.8. Evolution	30
2.9. Traitement.....	30
2.9.1 Prise en charge dermatologique	30
2.9.2 Prise en charge hématologique.....	31
2.9.3 Prise en charge pulmonaire	31
2.10. Conclusion	31

3. LES FIBRES ELASTIQUES	32
3.1. Rappel sur le tissu conjonctif dermique	32
3.1.1. Le fibroblaste.....	32
3.1.2. Les fibres de collagène	32
3.1.3. La substance fondamentale	33
3.2. Les fibres élastiques.....	33
3.2.1. Répartition.....	33
3.2.1.1. Derme.....	33
3.2.1.2. Poumons.....	34
3.2.1.3. Vaisseaux sanguins	34
3.2.2. Structure de la fibre élastique	34
3.2.2.1. Les Microfibrilles.....	34
3.2.2.1.1. Les Fibrillines	34
3.2.2.1.2. Les MAGP-1 et 2 (<i>microfibril-associated-glycoprotein-1 et -2</i>).....	35
3.2.2.1.3. Les protéoglycanes.....	35
3.2.2.2. L'élastine.....	36
3.2.2.2.1. Elastogénèse.....	36
3.2.2.2.2. Gène de l'élastine.....	36
3.2.2.2.3. Régulation de l'expression du gène de l'élastine.....	37
3.2.2.2.4. Nature de la tropoélastine	38
3.2.2.2.5. Formation des fibres élastiques.....	38
3.2.2.3. L'élastine mature.....	39
3.2.2.4. Dégradation de l'élastine	40
3.2.2.4.1. Dégradation chimique	40
3.2.2.4.2. Dégradation enzymatique	40
3.2.2.4.3. Les inhibiteurs des élastases	40
3.2.2.5. Les récepteurs de l'élastine	41
3.2.2.6. Les peptides d'élastine	41
3.2.2.7. Molécules de l'interface de l'élastine avec les microfibrilles	41
3.3. Aspect en microscopie optique.....	42
3.4. Aspect en microscopie électronique	42

4. LA CUTIS LAXA	44
4.1. Historique	44
4.2. Epidémiologie.....	44
4.3. La cutis laxa acquise.....	44
4.3.1. Signes cutanés précédant la cutis laxa acquise.....	44
4.3.2. Description clinique	45
4.3.2.1. Caractéristiques morphologiques	45
4.3.2.2. Formes cliniques	46
4.3.2.3. Cas particulier : cutis laxa post-inflammatoire	46
4.3.3. Manifestations extra-cutanées	48
4.3.3.1. Atteinte pulmonaire	48
4.3.3.2. Atteinte cardio-vasculaire	48
4.3.3.3. Atteinte digestive	49
4.3.3.4. Atteinte uro-génitale	49
4.3.4. Associations pathologiques	49
4.3.5. Description histologique	50
4.3.5.1. Microscopie optique.....	50
4.3.5.1.1. Colorations standards.....	50
4.3.5.1.2. Colorations spéciales	50
4.3.5.2. Immunofluorescence directe	51
4.3.5.3. Microscopie électronique.....	51
4.3.6. Etiopathogénie.....	52
4.3.7. Evolution et pronostic	57
4.3.8. Diagnostics différentiels.....	58
4.3.9. Traitements.....	61
4.4. Les cutis laxa héréditaires.....	62
4.4.1. Cutis laxa autosomique dominante	63
4.4.2. Cutis laxa autosomique récessive.....	63
4.4.2.1. Cutis laxa autosomique récessive de type I	63
4.4.2.2. Cutis laxa autosomique récessive de type II	64
4.4.3. Cutis laxa liée à l’X.....	64
4.4.4. Entités syndromiques associées à une cutis laxa.....	65

5. GAMMAPATHIES MONOCLONALES ET CUTIS LAXA ACQUISE.....	67
5.1. Gammapathies monoclonales : définition	67
5.2. Méthodes d'exploration.....	69
5.3. Gammapathie monoclonale de signification indéterminée	70
5.3.1. Critères diagnostiques	70
5.3.2. Epidémiologie	70
5.3.3. Diagnostic et prise en charge	71
5.4. Gammapathies monoclonales et manifestations cutanées	72
5.5. Revue de la littérature des cutis laxa acquises associées à une gammapathie monoclonale.....	72
 6. DISCUSSION	 78
 7. CONCLUSION	 83
 8. BIBLIOGRAPHIE.....	 84

LEXIQUE

ARNm : acide ribonucléique messenger

CL : cutis laxa

CLA : cutis laxa acquise

CV : capacité vitale forcée

ELN : élastine

EPS : électrophorèse des protéines sériques

FBLN5 : fibuline-5

FE : fibres élastiques

GMSI : gammapathie monoclonale de signification indéterminée

HES : hématoxyline éosine safran

Ig : immunoglobuline

IM : immunoglobuline monoclonale

LOX : lysyl oxydase

MAGP : glycoprotéines associées aux microfibrilles

MMP : métalloprotéinases matricielles

PaO2 : pression artérielle en oxygène

PaCo2 : pression artérielle en monoxyde de carbone

PG : protéoglycane

VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

1. INTRODUCTION

La cutis laxa (CL) désigne une affection rare, héréditaire ou acquise, dont la principale caractéristique repose sur un état d'inélasticité et de relâchement cutané secondaire à des altérations du tissu élastique. Histologiquement, les fibres élastiques sont diminuées, raccourcies et fragmentées. Des manifestations extra-cutanées peuvent survenir telles qu'un emphysème pulmonaire, une atteinte cardio-vasculaire, du tractus digestif ou génito-urinaire.

Plusieurs synonymes désignent cette maladie dans la littérature médicale (élastolyse, chalazodermie, dermatolysie, dermatochalasis) mais le terme cutis laxa reste le plus utilisé.

La cutis laxa acquise (CLA), moins fréquente que la forme héréditaire, apparaît tardivement dans la vie. Diverses pathologies variées sont associées à la CLA, incluant en particulier les gammopathies monoclonales dont le myélome multiple. Sa physiopathologie demeure encore obscure, toutefois plusieurs hypothèses ont été avancées (anomalie du système des élastases, anomalie du métabolisme du cuivre, mécanisme inflammatoire, immunologique). Récemment, des mutations du gène de l'élastine ont été identifiées dans la CLA suggérant une prédisposition génétique sous-jacente.

Nous rapportons l'observation d'un homme de 42 ans, porteur d'une CLA généralisée, compliquée d'un emphysème pulmonaire débutant. La découverte, lors du bilan initial, d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée ne semble pas fortuite et soulève l'hypothèse de son implication dans la destruction des fibres élastiques. Cette présentation originale suscite plusieurs interrogations sur le plan physiopathologique, génétique et thérapeutique.

2. OBSERVATION CLINIQUE

2.1. Antécédents médico-chirurgicaux

Les antécédents de Mr T, âgé de 42 ans, étaient marqués par la pose d'aérateurs trans-tympaniques de l'oreille gauche suite à des otites à répétition, une maladie de Ménière, un syndrome dépressif et un tabagisme sevré depuis 3 mois estimé à 20 paquets-année. Il n'y avait pas d'intoxication éthylique, pas d'allergie médicamenteuse connue. Son traitement au long cours comportait escitalopram (Seroplex®) depuis 8 mois. Il était d'origine caucasienne, avait 2 enfants de 18 et 13 ans en bonne santé et travaillait comme directeur informatique. Il n'avait aucun antécédent familial notable, pas de notion de vieillissement cutané précoce parmi ses nombreux collatéraux. Il était issu de parents non consanguins.

2.2. Histoire de la maladie

Le patient avait noté l'apparition progressive, depuis 1 an, d'une peau ridée et lâche sur le visage puis sur l'abdomen et les aisselles. Ses proches avaient constaté un aspect de rides précoces du visage donnant l'impression d'un vieillissement cutané prématuré et l'avaient poussé à consulter un dermatologue. Monsieur T. était en bonne santé et n'avait aucun antécédent dermatologique. Les lésions étaient asymptomatiques mais entraînaient une gêne esthétique. Il ne rapportait pas d'épisode infectieux récent, pas de notion de morsure de tique ni voyage à l'étranger. Il n'avait pas de terrain atopique. Aucune prise médicamenteuse récente n'était notée en dehors de son traitement habituel. Il avait pris à plusieurs reprises des antibiotiques pour le traitement d'otites sans notion d'éruption cutanée.

2.3. Présentation clinique

Lors de la consultation dans le service de dermatologie, le patient paraissait plus vieux que son âge actuel. L'examen cutané du visage trouvait une peau distendue, lâche, prédominant au niveau des plis naso-géniens, des commissures labiales, dans la région cervicale antérieure, et moins marquée sur les paupières supérieures. Cet aspect de peau redondante était également constaté dans les régions axillaires, sus-pubienne et dorso-lombaire. Dans ces deux dernières

localisations, la peau paraissait amincie, rosée, parcourue de stries linéaires parfois blanchâtres. Quand la peau était étirée puis relâchée, elle retournait lentement à sa position initiale. Bien qu'inélastique, on ne notait au toucher ni infiltration, ni sclérose. Les photos rapportées par le patient, prises un an auparavant, permettaient d'affirmer l'apparition rapide d'un vieillissement cutané précoce compte tenu de l'âge du patient (*figure 1*). L'examen des muqueuses et des phanères était normal. Les membres supérieurs et inférieurs étaient indemnes de toute anomalie cutanée. L'état général était conservé et l'indice de masse corporelle était de 24, 8 kg/m². L'auscultation pulmonaire notait une toux légère non productive et une dyspnée de stade I d'apparition récente. L'examen cardiaque était normal. L'examen digestif ne constatait pas de hernie pariétale ni d'autre anomalie. Il n'était pas noté d'hyperlaxité ligamentaire ni douleurs osseuses. Le reste de l'examen clinique était sans particularité.

2.4. Examens biologiques

2.4.1. Explorations biologiques standards

La numération formule sanguine et le bilan d'hémostase étaient normaux. Il n'y avait pas d'anomalie aux bilans rénal, hépatique et lipidique. La CRP était à 8 mg/L et la vitesse de sédimentation à 8 mm à la première heure. La calcémie ionisée et le phosphore étaient dans les normes.

2.4.2. Explorations protidiques

L'électrophorèse des protéines plasmatiques mettait en évidence un pic monoclonal dans les gammaglobulines (fraction monoclonale estimée à 4, 3 g/L). L'albuminémie était normale. L'immunofixation révélait la présence d'une immunoglobuline monoclonale de type Gamma-Lambda. Le dosage pondéral ne montrait pas de franche atténuation des immunoglobulines physiologiques (IgG à 7, 48 g/L, IgA à 1, 95 g/L, IgM à 0, 65 g/L). L'électrophorèse des protéines urinaires trouvait des traces d'albumine et de globulines indifférenciées à 0, 09 g/L. L'immuno-électrophorèse des protéines urinaires confirmait une protéinurie de Bence Jones minime avec présence de chaînes légères libres monoclonales de type Lambda sous forme de traces.



Figure 1. Photos réalisées en janvier 2013, en haut à gauche photo prise en 2011.

2.4.3. Examens infectieux

Les sérologies virales des hépatites B et C, virus de l'immunodéficience humaine (VIH) 1 et 2, syphilis et Lyme (*Borrelia burdorferi*) étaient négatives.

2.4.4. Examens immunologiques

Les anticorps anti-nucléaires étaient non significatifs (au titre 80), les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (ENA), anti-gliadine et transglutaminase étaient négatifs. Le facteur rhumatoïde était normal.

2.4.5. Autres examens

Le bilan thyroïdien (TSH-T4), le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des IgE totales étaient normaux. Les LDH et la bêta-2 microglobuline étaient dans les normes. La recherche de cryoglobulinémie était négative. Le dosage du cuivre plasmatique était à 19, 6 $\mu\text{mol/L}$ pour une normale entre 11 et 23, 6 $\mu\text{mol/L}$. Le dosage de l'alpha 1-antitrypsine sérique était à 1, 28 g/L pour une normale entre 0, 90 et 2 g/L.

2.5. Examens complémentaires

2.5.1. Histologie cutanée

2.5.1.1. Microscopie optique

L'histologie d'une biopsie cutanée réalisée sur la partie haute du dos montrait un épiderme d'épaisseur normal orthokératosique sans épaissement de la membrane basale. Dans le derme, il existait un discret infiltrat lymphocytaire périvasculaire et une raréfaction des fibres élastiques. Il persistait quelques rares fibres résiduelles et fines dans le derme papillaire (*figures 2 et 3*). En profondeur, l'hypoderme renfermait des glandes eccrines et apocrines dilatées. Après coloration par le rouge Congo, il n'y avait pas de dépôts d'amylose (*figure 4*). Comparativement à la peau normale, la coloration de Weigert trouvait une diminution nette des fibres élastiques intradermiques qui étaient fragmentées, souvent raccourcies, de diamètre hétérogène (*figure 5*). L'immunofluorescence directe ne révélait pas de dépôt d'immunoglobuline ni de complément.

2.5.1.2. Microscopie électronique

L'étude ultrastructurale de la biopsie cutanée montrait un tissu conjonctif dermique dense mais composé essentiellement de faisceaux collagènes sans particularités. Les fibres élastiques étaient rares et fragmentées, courtes et étroites. L'élastine était très densifiée et ne semblait pas dissociée des microfibrilles (*figures 6 et 7*). Cet aspect se retrouvait au niveau des constituants élastiques des artérioles observées.

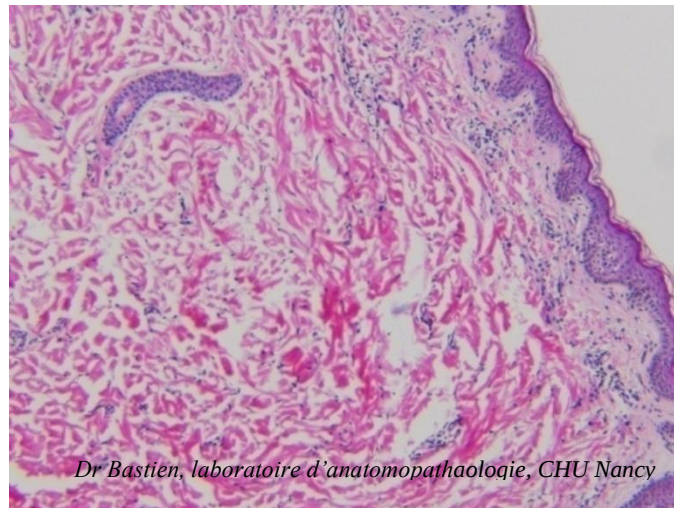


Figure 2. Microscopie optique, hématoxyline éosine safran (HES) x 10, raréfaction des fibres élastiques dermiques.

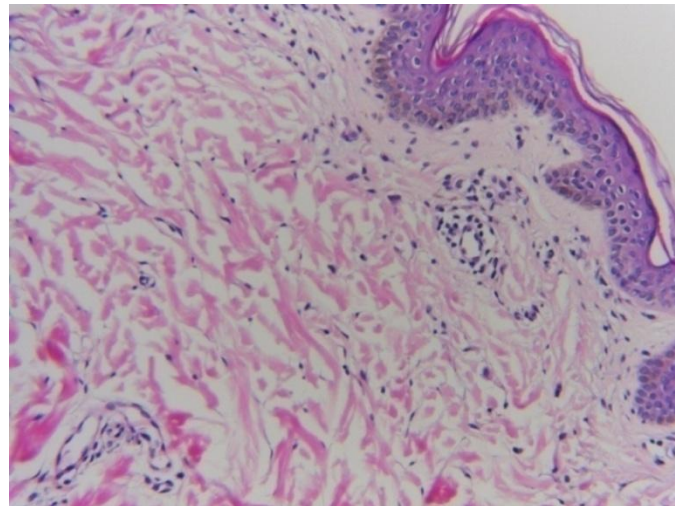


Figure 3. Microscopie optique HES x 20, infiltrat inflammatoire périvasculaire.

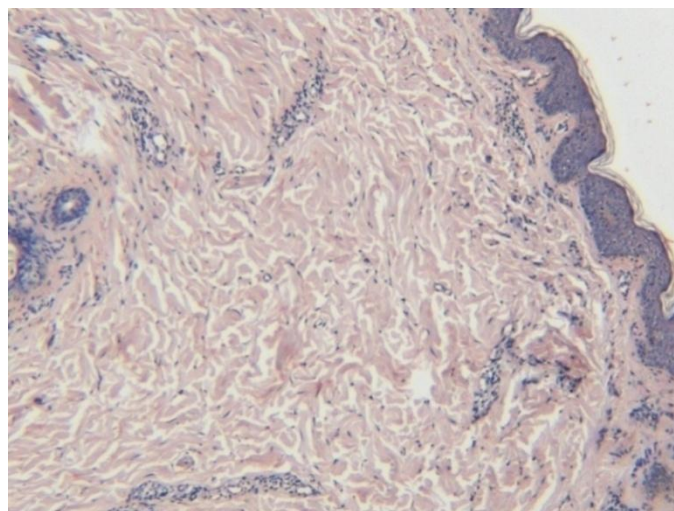


Figure 4. Microscopie optique, coloration rouge Congo x 10, absence de dépôt d'amylose.

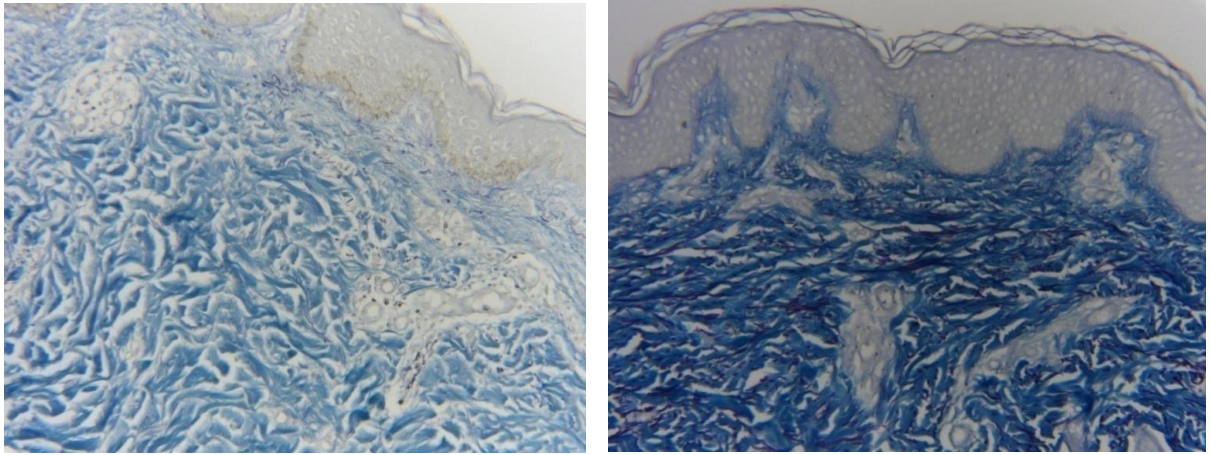


Figure 5. Microscopie optique, coloration Weigert x 20, diminution nette des fibres élastiques dermiques chez le patient (à gauche) comparativement à la peau normale (à droite).

(Dr Bastien, laboratoire d'anatomopathologie, CHU Nancy).

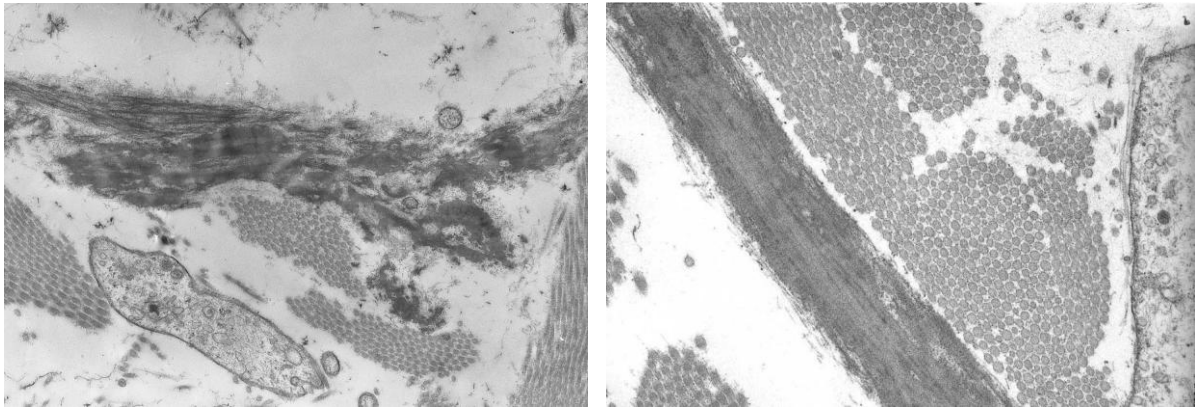


Figure 6. Fibre élastique désorganisée (microscopie électronique x 6, 61) comparativement à une fibre élastique normale à droite (microscopie électronique x 10).

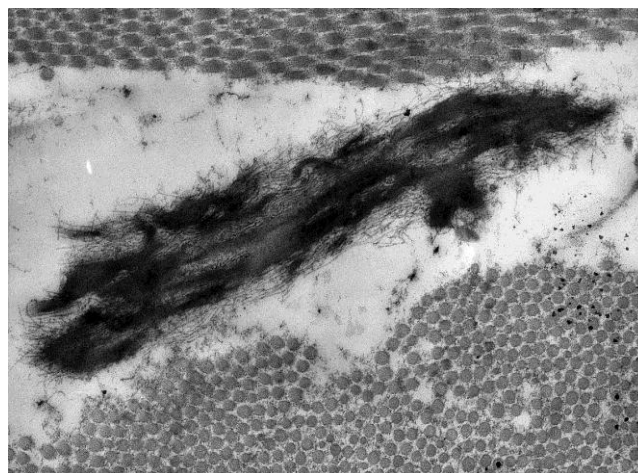


Figure 7. Microscopie électronique x 15, 5, charpente microfibrillaire morphologiquement normale, élastine densifiée (Dr Guedenet, laboratoire d'anatomopathologie, CHU Nancy).

2.5.2. Myélogramme

Le myélogramme mettait en évidence une infiltration plasmocytaire partielle à 6% (valeurs de référence 0-2%) non dystrophique.

2.5.3. Radiographies

Les radiographies du crâne et des os longs (fémurs, humérus, rachis cervico-dorso-lombaire, bassin) ne montraient pas de lacune osseuse.

2.5.4. Explorations cardiaques

L'électrocardiogramme trouvait un rythme sinusal, régulier sans anomalie notable. L'échographie cardiaque trans-thoracique montrait une bonne fraction d'éjection ventriculaire gauche à 69% sans valvulopathie. L'aorte initiale était de taille normale. Il n'y avait pas de signe d'hypertension artérielle pulmonaire.

2.5.5. Explorations pulmonaires

La saturation en oxygène était à 94%. La gazométrie artérielle montrait une hématoxémie normale avec une PaO₂ à 74 mmHg, une PaCO₂ 39 mmHg et un pH à 7.38. La radiographie pulmonaire trouvait une légère distension thoracique. Il n'existait pas de dégénérescence emphysémateuse ni autre anomalie significative au scanner thoracique. Le bilan fonctionnel respiratoire notait un syndrome obstructif modéré et une amélioration partielle sous bêta-2 mimétiques avec un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) passant de 2, 53L (62% de la théorique) à 2, 90L, une capacité vitale forcée (CV) conservée à 4, 59L (soit 91%). Le rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF) était abaissé à 54%. La pléthysmographie objectivait une distension thoracique avec un volume résiduel à 190% pour une capacité pulmonaire totale à 115%. Les échanges gazeux étaient altérés avec une baisse de la diffusion du monoxyde de carbone à 47% témoignant d'un léger emphysème pulmonaire.

2.6. Enquête génétique

Un prélèvement sanguin était effectué pour extraction d'ADN et étude moléculaire à la recherche de mutations du gène de l'élastine (*ELN*). Cette analyse, effectuée par l'équipe du

Docteur Calleweert, dans le laboratoire de génétique de l'hôpital de Gand en Belgique, est actuellement en cours.

Une culture de fibroblastes, réalisée à partir d'une biopsie cutanée, était stockée en vue de futures recherches mutationnelles et fonctionnelles.

2.7. Diagnostic

Le diagnostic de cutis laxa acquise compliquée d'un emphysème pulmonaire débutant était retenu. Aucune autre complication viscérale n'était identifiée. Les hématologues confirmaient la présence d'une gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI).

2.8. Evolution

A un an, l'évolution clinique était marquée par une aggravation de la perte d'élasticité cutanée dans les zones précédemment atteintes et l'apparition d'un relâchement cutané dans la région dorsale haute. L'auscultation pulmonaire trouvait une dyspnée de stade II avec des sibilants bilatéraux. Les épreuves fonctionnelles respiratoires à six mois montraient un syndrome obstructif légèrement plus marqué avec un VEMS à 2 L (48%) et une amélioration de 14% après bêta-2 mimétiques, une capacité vitale à 3,6 L (71%) et un rapport de Tiffeneau à 55%. La distension thoracique persistait avec un volume résiduel à 240% pour une capacité pulmonaire totale à 125% en pléthysmographie. Les examens cliniques, cardiovasculaires et digestifs, étaient normaux.

2.9. Traitement

2.9.1 Prise en charge dermatologique

Une intervention chirurgicale esthétique à type de lifting cervico-facial était programmée. Le patient était suivi tous les deux mois pendant la première année par un examen clinique dermatologique et général.

2.9.2 Prise en charge hématologique

Une simple surveillance clinique (asthénie, douleurs osseuses) et biologique (hémogramme, protidémie, électrophorèse des protéines plasmatiques, fonctions hépatique et rénale, calcémie) était préconisée au cours d'une consultation spécialisée six mois plus tard puis annuelle si celui-ci reste stable.

2.9.3 Prise en charge pulmonaire

Après consultation en pneumologie, un traitement par budésonide-formétérol (Symbicort ®) était débuté dans le cadre d'une bronchite chronique obstructive débutante associée au maintien du sevrage tabagique. Un mois plus tard, le traitement, mal toléré, était remplacé par budésonide seul (Pulmicort ®). A 4 mois, devant la persistance d'une obstruction bronchique significative, une tentative de réintroduction d'un bêta-2 mimétique associé à un corticoïde inhalé salmétérol-fluticasone (Seretide®) était entreprise. La surveillance biannuelle reposait sur un examen clinique et des explorations fonctionnelles respiratoires, voire un scanner thoracique en cas d'aggravation du bilan.

2.10. Conclusion

Cette observation rapporte un cas original de cutis laxa acquise rapidement généralisée compliquée d'un emphysème pulmonaire débutant. La découverte, lors du bilan, d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée de type Gamma-Lambda chez un homme jeune, souligne un possible lien entre ses deux pathologies.

3. LES FIBRES ELASTIQUES

3.1. Rappel sur le tissu conjonctif dermique

Le derme est un tissu conjonctif, constitué de cellules, essentiellement des fibroblastes et d'une matrice extracellulaire abondante faite de fibres de collagène, élastiques et d'une substance fondamentale dite « amorphe ». Il contient d'autres cellules (myofibroblastes, macrophages), des annexes pilaires et sudorales, des vaisseaux et fibres nerveuses. En cas de réaction inflammatoire, certaines cellules sanguines (lymphocytes, plasmocytes, mastocytes...) migrent dans le derme.

La présence d'éléments spécifiques, les proportions relatives des diverses macromolécules et leur degré d'organisation vont définir :

- Les zones du derme : jonctionnel, papillaire, réticulaire.
- Les grands systèmes fibreux : trousseaux de collagène, réseau élastique, faisceaux de microfilaments.

3.1.1. Le fibroblaste

C'est la principale cellule du derme. Elle donne naissance aux fibres de collagène, d'élastine ainsi qu'à la substance fondamentale. Les fibroblastes sont volumineux dans le derme papillaire, souvent polyédriques ou triangulaires, avec un noyau dense ; dans le derme réticulaire, ils sont plus fusiformes, mêlés aux faisceaux de collagène, avec un noyau allongé. Ils sont doués d'un certain degré de mobilité et de contractilité et possèdent l'équipement enzymatique nécessaire à leur dégradation (1).

3.1.2. Les fibres de collagène

Le collagène est le principal constituant du derme. Il confère les propriétés biomécaniques de la peau : résistance, tension et élasticité. En microscopie optique, les faisceaux de collagène, plus larges et denses dans le derme réticulaire que papillaire, sont colorés en rose par l'hématoxyline éosine et en jaune-orangé par l'HES. En microscopie électronique, ces faisceaux de collagène sont constitués de fibres avec une striation périodique régulière et sont biréfringentes en lumière polarisée.

A ce jour, 27 collagènes différents sont décrits, numérotés de I à XXVII. Le type I est le plus abondant au niveau de la peau et sert de modèle de description.

La fibrille de collagène résulte de l'arrangement spatial des molécules de collagène, disposées en lignes parallèles avec un décalage (D) régulier leur conférant une striation caractéristique en microscopie électronique. Cet assemblage et sa solidité sont conditionnés par les modifications enzymatiques de la lysine (*cross-linkage*). La dégradation du collagène est réalisée par les métalloprotéinases matricielles (MMP) (2).

3.1.3. La substance fondamentale

La substance fondamentale est un gel mucopolysaccharido-glycoprotidique constituant la partie amorphe de la matrice extracellulaire. Elle permet la cohésion entre les éléments figurés et les échanges entre les cellules et le sang. Ces propriétés s'expliquent par le contenu en protéoglycanes et glycoprotéines, les fibronectines (1).

3.2. Les fibres élastiques

Les fibres élastiques sont constituées d'une partie centrale majoritaire, l'élastine, et d'une partie microfibrillaire composée de fibrilles. Malgré sa quantité relativement faible par rapport au tissu collagène, le tissu élastique est essentiel dans l'élasticité et la résistance de la peau normale.

3.2.1. Répartition

Le tissu élastique représente 28 à 32 % du poids sec des artères élastiques, 3 à 7 % de celui des poumons, 2 à 4 % du poids sec du derme, 4% de celui des tendons et 0, 16 à 0, 30 % du poids sec du foie (3).

3.2.1.1. Derme

La taille, l'épaisseur et la maturité des fibres élastiques augmentent de la surface vers la profondeur de la peau. Les fibres immatures dites « oxytalanes », exclusivement formées de microfibrilles, sont disposées en arborescence perpendiculairement à la jonction dermo-épidermique dans le derme papillaire. Les fibres « élaunines » sont parallèles et en continuité

avec les fibres immatures et les fibres élastiques à la jonction entre le derme papillaire et réticulaire et contiennent peu d'élastine (4).

3.2.1.2. Poumons

Dans le poumon, les fibres élastiques forment une matrice avec des zones de concentration au niveau des jonctions alvéolaires. Celles-ci sont responsables de l'expansion alvéolaire lors de l'inspiration, de la compression alvéolaire lors de l'expiration. Les fibres élastiques sont également présentes dans les bronches, bronchioles et dans la plèvre viscérale (3).

3.2.1.3. Vaisseaux sanguins

Les vaisseaux sanguins sont composés de trois tuniques distinctes de l'intérieur vers l'extérieur : l'intima, la media, l'adventice. La média contient des cellules musculaires lisses, des fibres élastiques et des fibres de collagène. La présence et l'organisation des fibres élastiques varient selon le type de vaisseau. Dans les artères élastiques (l'aorte, ses embranchements et les artères pulmonaires), la média est constituée de plusieurs lamelles élastiques concentriques, alternant avec les cellules musculaires lisses, formant une unité lamellaire. Le nombre d'unité lamellaire est proportionnel au diamètre du vaisseau. Dans les artères musculaires, les fibres élastiques forment une limitante élastique interne et externe séparant la média respectivement de l'adventice et l'intima. L'adventice contient quelques fibres élastiques mais surtout des fibres collagènes jouant un rôle dans la prévention des ruptures vasculaires. L'intima est formée par les cellules endothéliales. Grâce aux lamelles élastiques, les artères élastiques se distendent pendant la systole et reviennent à leur diamètre initial pendant la diastole (5).

3.2.2. Structure de la fibre élastique

3.2.2.1. Les Microfibrilles

Les microfibrilles sont essentiellement constituées de fibrillines, de *microfibril-associated glycoproteins* (MAGP) et de protéoglycanes (versicanes, décorines).

3.2.2.1.1. Les Fibrillines

Les fibrillines-1 et 2 sont codées par deux gènes situés respectivement en 15q21.1 et 5q23-q3. La fibrilline-1, glycoprotéine de 330 kDa, est le principal constituant du manteau microfibrillaire et permet son maintien grâce à de multiples liaisons croisées. Elle comprend

2871 acides aminés formant 59 domaines de type EGF-like (*epidermal growth factor-like*) dont 43 domaines cb-EGF (*calcium binding-EGF*), 8 de type TGF- β -binding participant aux interactions protéine-protéine notamment avec la LTBP-1 (*latent TGF- β -binding protein 1*) (6). La régulation de la synthèse de fibrilline-1 reste mal connue. Récemment, Kissin et al. (6) ont montré le rôle direct du TGF- β , activant l'incorporation de la fibrilline-1 dans le réseau matriciel, sans augmenter sa synthèse par les fibroblastes. L'assemblage linéaire de fibrillines, après synthèse fibroblastique, nécessite l'intervention de plusieurs molécules (intégrine, héparane-sulfate, chondroïtine-sulfate, transglutaminase) permettant plicatures et liaisons croisées entre chaînes. Dans les microfibrilles, la fibrilline-1 est associée à de nombreuses autres protéines dont l'élastine, MAGP-1, MAGP-2, la LTBP-1, les fibulines 2 et 5, l'émiline 1 (*Figure 7*). Ces différentes protéines de la matrice extracellulaire jouent un rôle clé dans l'assemblage des fibres élastiques.

Les microfibrilles sont sensibles à l'action de plusieurs enzymes protéolytiques, telles que la trypsine, la chymotrypsine et la pepsine.

3.2.2.1.2. Les MAGP-1 et 2

La MAGP-1 joue probablement un rôle central dans la formation des fibres élastiques. Elle se lie à la matrice extracellulaire par l'intermédiaire de la décorine et à l'extrémité N terminale de la fibrilline-1 (*Figure 7*). La MAGP-2 s'associe aux intégrines $\alpha v \beta 3$ et joue un rôle dans la signalisation cellulaire pendant la formation des fibres élastiques ou d'ancrage cellulaire des microfibrilles (7).

3.2.2.1.3. Les protéoglycanes

Les protéoglycanes (PG) sont constituées d'une protéine cœur qui porte des chaînes de glycosaminoglycanes (GAG). Les petits PG, tels que la décorine ou le biglycane jouent un rôle dans la régulation de l'assemblage de la matrice extracellulaire. La décorine est située au niveau des microfibrilles associées à l'élastine, le biglycane est localisé dans la composante amorphe d'élastine des fibres élastiques. MAGP-1 et la fibrilline-1 semblent se lier à la décorine (*Figure 7*) (8).

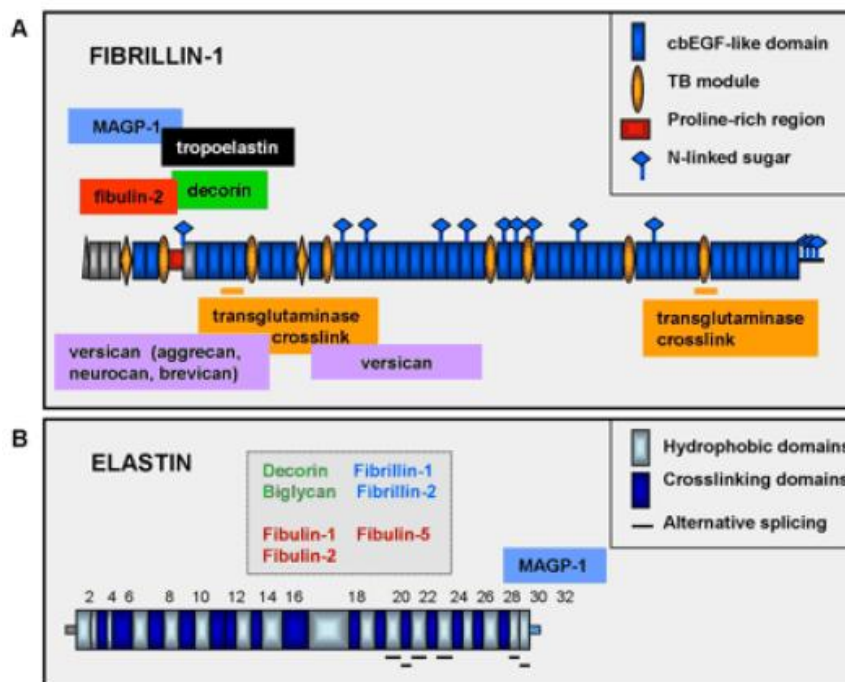


Figure 7. Structure des domaines de la fibrilline-1 et de l'élastine avec sites d'interactions moléculaires identifiés *in vitro* (7).

3.2.2.2. L'élastine

L'élastine est la protéine responsable de l'élasticité des tissus des vertébrés. Elle est traditionnellement décrite comme un polymère amorphe. C'est une protéine hydrophobe, totalement insoluble dans l'eau et difficilement dégradable, parmi les plus résistantes de l'organisme (9).

3.2.2.2.1. Elastogénèse

L'élastogénèse est un processus complexe qui comprend tous les événements conduisant à la production de l'élastine fonctionnelle au sein des fibres élastiques. Dans la plupart des tissus, la production d'élastine débute à mi-gestation et atteint un pic après la naissance et pendant la période néonatale (10). L'élastine mature est extrêmement durable et n'est renouvelée que de façon marginale au cours de la vie (11).

3.2.2.2.2. Gène de l'élastine

Le gène humain de l'élastine, codant pour la tropoélastine, est localisé sur la région proximale du bras long du chromosome 7 (7q11.23) (12,13). Le transcrit primaire comprend environ 45 kb et est composé de petits exons qui se retrouvent entre de grands introns (13). Cette

séquence code pour un ARN messenger (ARNm) d'environ 45 kb dont seulement 2, 2 kb est traduit (10). Le gène de l'élastine (*ELN*) comprend 34 exons (de l'exon 1 à 33 et l'exon 36). Les régions de l'ARNm codent une alternance de séquences de résidus hydrophobes, à l'origine de l'élasticité de l'élastine, et de séquences de pontages hydrophiles. Le peptide signal est codé par l'exon 1 et l'extrémité C-terminale hydrophile par l'exon 36 (*Figure 8*) (13). La séquence peptidique codée par l'exon 26A, spécifique de l'homme, est rarement exprimée.

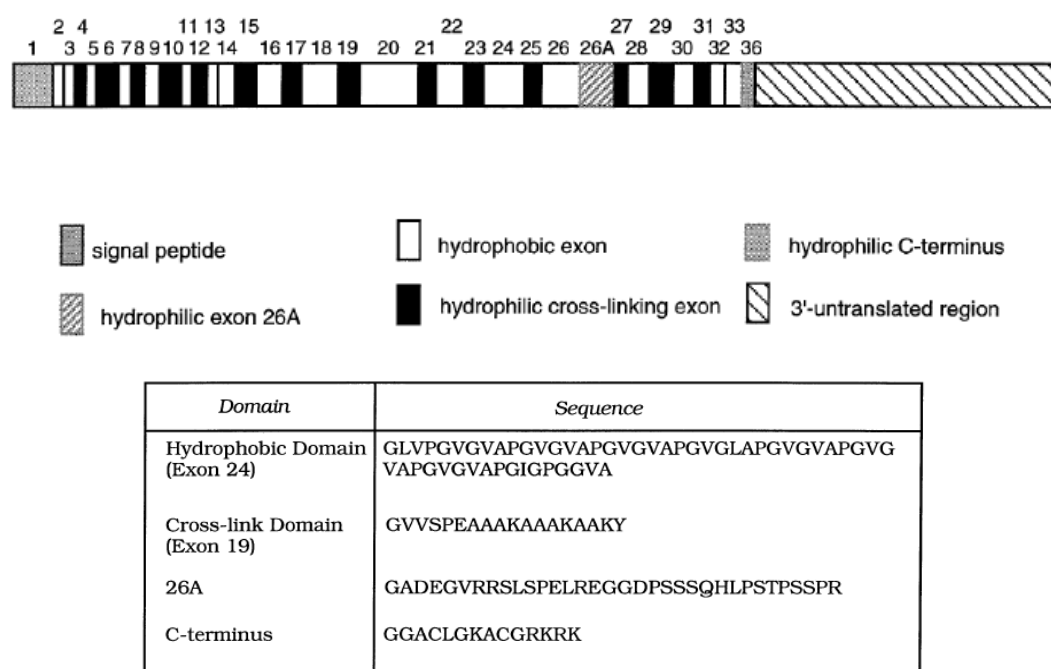


Figure 8. Structure de la tropoélastine humaine (14).

3.2.2.2.3. Régulation de l'expression du gène de l'élastine

L'expression de l'élastine est régulée au niveau transcriptionnel et post-transcriptionnel. La transcription peut être induite par l'IGF-1 (*insuline-like growth factor*), l'acide rétinolique et la dexaméthasone durant la période fœtale. Elle est inhibée par le bFGF (*basic fibroblast growth factor*), l'EGF (*epidermal growth factor*), le TNF- α (*tumor necrosis factor- α*) et l'IL-1 β (*interleukin-1 β*) (11,15). Le TGF- β 1 (*transforming growth factor β 1*) augmente l'expression de l'élastine en stabilisant l'ARNm au niveau des fibroblastes dermiques et pulmonaires, mais pas dans les cellules musculaires lisses aortiques (16).

3.2.2.2.4. Nature de la tropoélastine

Les transcrits primaires du gène de l'élastine subissent un épissage alternatif aboutissant à la suppression d'exons entiers. En conséquence, différentes isoformes de tropoélastine sont traduites. Les régions hydrophobes contiennent une alternance de séquences répétitives de résidus aliphatiques (P, A, V, L, I) interrompues par des résidus glycines. Les domaines hydrophiles sont typiquement riches en lysine et alanine impliqués dans les liaisons croisées. Ces domaines sont souvent constitués de résidus lysine séparés de 2 ou 3 alanine (*Figure 8*) (14).

La traduction de l'ARNm en tropoélastine se réalise au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique rugueux. Les modifications post-traductionnelles incluent le clivage du peptide signal et l'hydroxylation de certains résidus prolines. La tropoélastine humaine comporte 760 résidus pour une masse de 70 kDa. Elle est ensuite transférée jusqu'à l'appareil de Golgi puis elle migre dans les vésicules sécrétoires vers l'extérieur de la cellule (*Figure 9*).

3.2.2.2.5. Formation des fibres élastiques

La tropoélastine est escortée jusqu'à la surface cellulaire par la protéine chaperonne EBP (*elastin binding protein*), avant d'être relarguée dans l'espace extracellulaire suite à sa dissociation du complexe EBP/protective protein/neuraminidase-1 (17). Après dissociation l'EBP peut être internalisée par endocytose et recyclée (*Figure 9*). L'incorporation de la tropoélastine dans les fibres élastiques en formation nécessite deux processus : la coacervation et la formation des liaisons croisées. La coacervation permet d'aligner et de concentrer les molécules de tropoélastine pour faciliter les liaisons croisées. La partie C-terminale de la tropoélastine interagit avec la région N-terminale des microfibrilles et s'aligne correctement sur la matrice d'élastine (13). La formation des liaisons croisées est, quant à elle, initiée par une enzyme dépendante du cuivre, la lysyl oxydase (LOX) et consiste en une désamination oxydative des résidus lysine de la tropoélastine pour former un groupement allysine. Le monomère activé est intégré dans le réseau élastique par condensation spontanée. Cette réaction mène à la formation de liaisons croisées tétravalentes de l'élastine, appelées desmosine et isodesmosine. L'élastine est rendue insoluble par la polymérisation irréversible de monomères solubles de tropoélastine (8). Les microfibrilles sont progressivement repoussées à l'extérieur des fibres élastiques en maturation. Elles se désengagent alors et deviennent disponibles pour des nouvelles molécules de tropoélastine (*Figure 10*).

3.2.2.3. L'élastine mature

L'élastine est un assemblage de tropoélastines liées de façon covalentes entre-elles par des liaisons croisées bi-(lysinonorleucine), tri-(merodesmosine) ou tétra-fonctionnelles (desmosine, isodesmosine) (13).

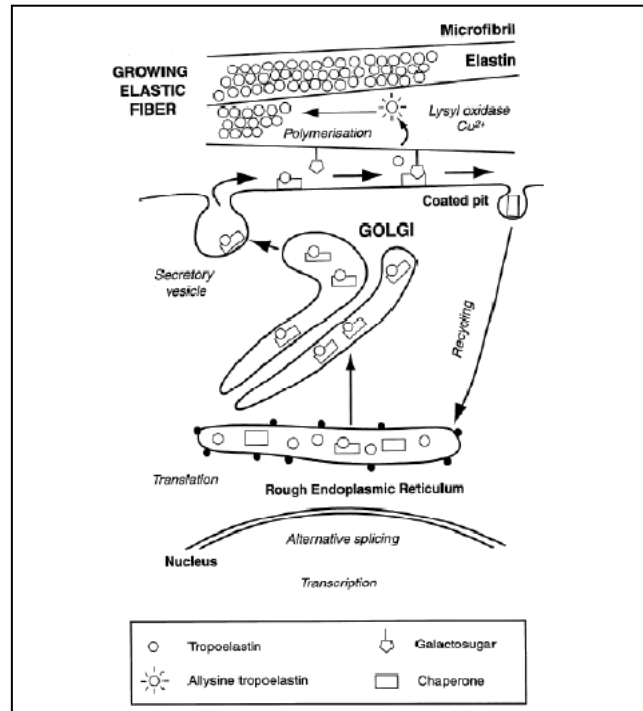


Figure 9. Sécrétion et assemblage de la tropoélastine (13).

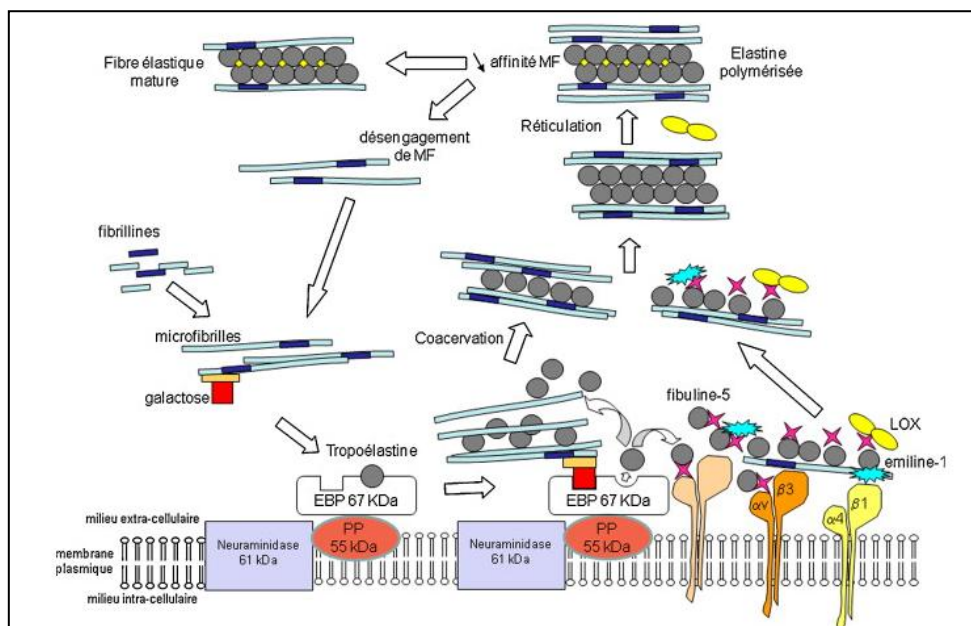


Figure 10. Formation des fibres élastiques (18)

3.2.2.4. Dégradation de l'élastine

3.2.2.4.1. Dégradation chimique

L'élastine subit des changements irréversibles de structure et de composition lors du vieillissement ou dans des conditions pathologiques (18).

3.2.2.4.2. Dégradation enzymatique

La dégradation de l'élastine insoluble est due à un groupe d'enzymes protéolytiques, regroupées dans la famille des élastases. Un large éventail de ces protéases existe dans les cellules et les tissus humains. Elles sont principalement libérées par les polynucléaires neutrophiles, les macrophages, les fibroblastes et le pancréas. Ces protéases se divisent en quatre classes catalytiques : les protéases à acide aspartique dont la cathepsine D, les protéases à cystéines dont les cathepsines K, L et S, les sérine-élastases du polynucléaire neutrophile, la cathepsine G et la protéinase 3, les métalloprotéinases matricielles (MMP).

Une partie de l'élastine mature, très stable, est toutefois dégradée, sous l'action de ces élastases, et sera renouvelée en condition physiologique (croissance, grossesse, cicatrisation). L'activité élastase augmente avec l'âge ; la dégradation enzymatique des fibres élastiques est donc accélérée avec le vieillissement dès l'âge de 30 ans (18).

Les MMP, dépendantes du zinc et du calcium, sont capables de dégrader les fibres de collagène et élastiques. Cette famille est composée de 26 protéines différentes. Au moins quatre sous-classes de MMP ont été identifiées : les collagénases, les gélatinases, les stromélysines et les matrilysines. Une augmentation de la synthèse des MMP-1, 2, 3, 9, 12 a été observée chez certains patients souffrant de cutis laxa (19–21).

3.2.2.4.3. Les inhibiteurs des élastases

L'action des élastases peut être limitée par des inhibiteurs d'élastases permettant la régulation du processus de dégradation-renouvellement de l'élastine.

- L'alpha-1-antitrypsine est essentiellement synthétisée par les hépatocytes. Il s'agit d'une glycoprotéine plasmatique inhibitrice de l'élastase des polynucléaires neutrophiles lors de la réaction inflammatoire aiguë. Les modifications qualitatives ou quantitatives de l'alpha-1 antitrypsine, suite à des mutations du gène, entraînent une destruction accrue de la matrice conjonctive essentiellement au niveau du poumon responsable d'emphysème.

- L'alpha-2 macroglobuline est une protéine plasmatique, synthétisée par les hépatocytes et les macrophages, capable d'inhiber certaines MMP et sérine-protéases.
- Les TIMPS (*tissue inhibitors of metalloproteinases*) sont des protéines sécrétées ou associées aux protéines membranaires qui inhibent l'activité des MMP pendant le remodelage tissulaire et jouent un rôle dans la croissance et la survie cellulaire (20).

3.2.2.5. Les récepteurs de l'élastine

A ce jour, trois récepteurs capables d'interagir avec l'élastine sont connus : l'intégrine $\alpha\beta3$, la galectine-3 et le complexe récepteur de l'élastine, exprimé à la surface de nombreux types cellulaires et composé de trois sous unités : l'*Elastin-Binding-Protein* (EBP) qui lie les peptides d'élastine et les galactosides, la cathepsine A protectrice et la neuraminidase-1.

3.2.2.6. Les peptides d'élastine

Les peptides issus de la dégradation de l'élastine, exercent des fonctions biologiques et modifient le comportement cellulaire. Les peptides d'élastine peuvent se lier au complexe récepteur de l'élastine présent sur de nombreuses cellules cibles et initier des effets biologiques tels que chimiotactisme (fibroblastes, cellules musculaires lisses, neutrophiles, monocytes...), prolifération cellulaire (lymphocytes, cellules musculaires lisses, fibroblastes) et angiogenèse (cellules endothéliales) (18).

3.2.2.7. Molécules de l'interface de l'élastine avec les microfibrilles

Elles pourraient intervenir dans le processus de dépôt de la tropoélastine sur la charpente des microfibrilles.

- Les fibulines sont des glycoprotéines de la matrice extracellulaire contenant plusieurs domaines cb-EGF et un domaine C-terminal. Elles sont fortement exprimées dans l'aorte, les gros vaisseaux, les poumons et la peau durant l'embryogénèse. Parmi la famille des fibulines, les fibulines 4 et 5 sont capables de se lier à la tropoélastine et à la fibrilline 1. La fibuline 5, préalablement dénommée DANCE (*developmental arteries and neural crest epidermal growth factor like protein*), interagit exclusivement avec l'élastine au sein des fibres élastiques et avec les intégrines $\alpha\beta3$, $\alpha\beta5$, $\alpha9\beta1$ à la surface des cellules. Cette interaction, dépendante du calcium, est importante car les intégrines jouent un rôle clé dans le réarrangement des protéines du cytosquelette. Elle détermine en retour une organisation optimale des fibres élastiques dans l'espace extracellulaire. La fibuline 5 se

lie avec la tropélastine, la fibrilline-1 mais également avec la fibuline 4 (*figure 7*). Elle facilite la liaison entre la tropélastine et la fibrilline 1 permettant un dépôt uniforme d'élastine sur les microfibrilles (22).

La fibuline-4 facilite le dépôt de la tropélastine sur les microfibrilles de fibrilline 1, par l'intermédiaire de la lysyl oxydase et du TGF-béta mais son déficit n'altère pas l'organisation des fibres élastiques dans la matrice extracellulaire. Le complexe fibuline 4, lysyl oxydase, tropélastine favorise les liaisons croisées de l'élastine.

Les fibulines 4 et 5 semblent jouer un rôle différent mais essentiel dans le processus d'élastogénèse (22,23).

Une dissociation des microfibrilles et de l'élastine a été observée chez les patients atteints de cutis laxa liée à une mutation du gène de la fibuline 4 ou 5 mais également du gène de l'élastine (24,25).

- La glycoprotéine emiline-1 a été identifiée à l'interface élastine-microfibrille.

3.3. Aspect en microscopie optique

L'étude des fibres élastiques en microscopie optique nécessite des colorations spéciales. Les colorations de routine (HES) ne permettent pas de distinguer les fibres élastiques des éléments qui les entourent. L'orcéine se fixe sur les fibres élastiques sauf sur les fibres « oxytalan » et les colore en rouge-brun. Le réactif de Weigert, solution de résorcine et fuchsine précipitée par le perchlorure de fer, colore les fibres élastiques en brun-noir. Elles apparaissent noires sur la coloration de Verhoeff, utilisant l'hématéine combinée à l'iode et au chlorure ferrique. La fuschine-paraldehyde de Gomori donne aux éléments élastiques une couleur bleu-noir.

L'analyse morphologique en microscopie optique visualise des fibres élastiques ondulées, plus grêles que les fibres collagènes, mesurant 0,5 à 3 µm de diamètre. Seule une petite partie de chaque fibre est visible sur les coupes histologiques rendant compte de leur aspect fragmenté même normale (*figure 5*) (3).

3.4. Aspect en microscopie électronique

La microscopie électronique révèle des faisceaux relativement clairs aux électrons, correspondant à l'accumulation d'une substance moyennement dense aux électrons (élastine)

sur un matériel microfibrillaire. Des faisceaux denses aux électrons, composés d'une substance amorphe ou granulaire, s'interposent entre les zones claires. Les microfibrilles tubulaires, mesurant 10 à 12 nm de diamètre, sont principalement visibles à la périphérie de la fibre élastique (26).

4. LA CUTIS LAXA

Les cutis laxa peuvent être héréditaires, débutant dans l'enfance ou acquises, d'apparition plus tardive. En raison de chevauchements significatifs entre les différentes formes héréditaires, il est difficile d'établir une classification précise.

4.1. Historique

Les premiers cas de CL sont décrits en 1936 par Graf (27), au sein de la même famille, et semblent correspondre à une forme héréditaire autosomique dominante.

La première véritable observation de CLA généralisée est rapportée par Dubreuilh (28) en 1887. Ketly (29) décrit pour la première fois les anomalies histologiques du tissu élastique en 1901. Il faut attendre 1947 (30) et 1954 (31) pour découvrir les premiers cas de CL associés à des localisations viscérales (prolapsus génitaux, emphysème pulmonaire).

4.2. Epidémiologie

La CLA est une maladie rare, moins fréquente que la forme héréditaire. Le sex-ratio est sensiblement égal à 1. L'âge de début est variable s'échelonnant entre 1 mois et 70 ans avec un pic de fréquence entre 40 et 50 ans (32). La CL héréditaire se manifeste dans l'enfance voire dès la naissance.

4.3. La cutis laxa acquise

4.3.1. Signes cutanés précédant la cutis laxa acquise

Les signes cutanés précédant la CLA sont très fréquents, constatés dans la moitié des cas. Ils intéressent une partie ou l'ensemble des territoires ultérieurement atteints par la CL :

- Lésions urticariennes étendues (33–41),
- Lésions érythémateuses diffuses (35,42–44),

- Lésions à type d'eczéma ou vésiculeuses au cours d'une dermatite herpétiforme (42,45,46),
- Lésions annulaires érythémateuses dans le cadre d'une panniculite lupique (36),
- Œdèmes (paupières, lèvres, oreilles, organes génitaux externes, doigts et généralisés) (47–50),
- Lésions érythémato-papuleuses fixes (51–55), syndrome de Sweet (56–58),
- Dermatose aiguë bulleuse du visage (59),
- Dermite granulomateuse interstitielle (60).

Un point commun à plusieurs observations est la notion de réaction d'hypersensibilité immédiate suite à la prise de pénicilline ou isoniazide, à type d'urticaire ou angioedème, avant le début de la CL (42,47,48,61,62). Le plus souvent, l'élastolyse apparaît sur les zones touchées par l'éruption ou l'œdème.

Au cours de l'évolution de la CL, des lésions cutanées diverses, en général non spécifiques, sont fréquemment constatées dans les zones atteintes.

4.3.2. Description clinique

4.3.2.1. Caractéristiques morphologiques

L'élastolyse cutanée est responsable du tableau clinique caractéristique de la CL, conférant au patient qui en est atteint un aspect sénile. La caractéristique morphologique essentielle de la peau est sa perte d'élasticité. La peau, flasque et pendante, forme de multiples plis et paraît trop grande pour le corps qu'elle recouvre. Cette altération se traduit lorsqu'on exerce une traction, par étirement de la peau qui peut être considérable, et surtout par un retour très lent à l'état initial. Souvent, le reste du revêtement cutané paraît tout à fait normal. Cependant, certaines anomalies sont parfois constatées comme une peau pâle fine et atrophique, épaissie et légèrement pigmentée, gaufrée et jaunâtre (63). Les patients de Mc Carthy et al. (33) et Voigtländer et al. (64) présentent une fragilité cutanée à type d'ecchymoses ou lésions purpuriques au moindre traumatisme ce qui est rare dans la CL comme en témoigne la bonne cicatrisation des plaies lors d'interventions chirurgicales.

4.3.2.2. Formes cliniques

Cutis laxa généralisée :

Dans la majorité des cas, la CL débute au visage donnant au patient un air sénile. En général, les paupières sont les premières atteintes réalisant un blépharochalasis avec ectropion des paupières inférieures (65,66). La laxité cutanée provoque de multiples rides, des bajoues, une accentuation très marquée des sillons naso-géniens, une chute des commissures labiales donnant l'aspect d'un « Saint-Bernard » (61,64). L'allongement des lobes d'oreilles est fréquent (60). L'atteinte du cou est quasiment constante avec un aspect de « cou de dindon ». L'extension se fait de manière céphalo-caudale. La vitesse d'extension des lésions est très variable, de quelques semaines à plusieurs années. Dans les régions abdominale et mammaire, les plis sont nombreux et horizontaux. Dans le dos, les plis sont épais obliques en bas et en dehors (41,62,67–70). Au niveau pubien, les plis épais peuvent masquer les organes génitaux et prendre un aspect de tablier. Les fesses, la racine des membres et les aisselles ne sont pas épargnées (37). Les muqueuses peuvent également être touchées avec luette allongée ou muqueuse buccale plissée (42).

Cutis laxa localisée :

L'élastolyse cutanée peut être limitée à une région anatomique. En général, il s'agit d'une atteinte isolée des pulpes digitales et des orteils (71–75) donnant un aspect de « ramollissement », « fonte » ou pulpes « déshabitées ». La pression provoque la formation d'une dépression cupuliforme persistante avec une peau lâche et fripée. L'atteinte palmoplantaire est rare (39,71). Une localisation faciale isolée est observée dans quelques cas (38,42,76,77).

Ce type de CL ne semble pas être un stade de début d'une élastolyse généralisée, du fait de l'absence d'extension des lésions une fois constituées. La CLA localisée doit être distinguée des formes généralisées sur les arguments suivants : topographie limitée, stabilité des lésions pendant plusieurs années et absence d'élastolyse viscérale associée.

4.3.2.3. Cas particulier : cutis laxa post-inflammatoire

Marshall et al. en 1966 (78), rapportent pour la première fois une élastolyse cutanée acquise de l'enfant à propos de 5 cas identiques en Afrique du sud. Depuis, plus d'une vingtaine d'observations similaires ont été rapportées (51–57).

La CL post-inflammatoire, nommée syndrome de Marshall, survient essentiellement chez les sujets de sexe féminin et noirs originaires de milieu tropical ou sub-tropical (Afrique du sud, Bénin, Kenya, Brésil). L'âge de début se situe entre 1 an et demi et cinq ans. Les enfants n'ont aucun antécédent personnel ou familial notable. L'évolution clinique est marquée par deux phases distinctes. La phase aiguë est caractérisée par une succession de poussées de lésions cutanées inflammatoires associées à un syndrome fébrile durant plusieurs mois ou années. Cliniquement, les lésions forment des plaques plus ou moins infiltrées, parfois pseudo-urticariennes, érythémateuses. Elles sont soit limitées, rondes ou ovalaires, soit diffuses et avec le plus souvent une collerette desquamative périphérique. Chaque lésion évolue durant une à deux semaines puis laisse place à une zone hyperpigmentée où la peau devient flasque, d'aspect prématurément vieilli au cours de la phase chronique. L'atteinte du visage est caractéristique conférant à l'enfant un aspect sénile mais l'ensemble du corps peut être atteint (78). L'élastolyse est limitée au revêtement cutané. Exceptionnellement, une atteinte cardiovasculaire a été rapportée (58).

L'histologie révèle initialement un infiltrat inflammatoire dermique neutrophilique avec des altérations des fibres élastiques et collagènes à un moindre degré. En phase chronique, le derme est atrophique avec un infiltrat moins marqué lymphohistiocytaire périvasculaire. Les fibres élastiques sont fines, fragmentées, raréfiées.

Etant donné les descriptions cliniques et histologiques rapportées dans la littérature, notamment par Marshall et al., les poussées inflammatoires en phase aiguë pourraient correspondre à d'authentiques dermatoses aiguës neutrophiliques. Dans la littérature, 11 enfants souvent d'origine caucasienne, ont présenté une élastolyse acquise post-inflammatoire après un authentique syndrome de Sweet survenant parfois dans un contexte infectieux ou suite à des piqûres d'insectes (58). Hwang et al. (57) rapportent un cas associé à un déficit en alpha-1-antitrypsine. Chez trois enfants, une atteinte cardiovasculaire était observée.

En général, le syndrome de Sweet guérit sans cicatrice. Il peut cependant, chez les enfants, évoluer vers une CL post-inflammatoire.

4.3.3. Manifestations extra-cutanées

4.3.3.1. Atteinte pulmonaire

L'élastolyse pulmonaire est fréquente et survient en général après le début de l'atteinte cutanée dans un délai variable, parfois après quelques années d'évolution. Elle peut également être inaugurale. Elle se manifeste le plus souvent par un emphysème pulmonaire panlobulaire (26,35,42,49,61,62,69,78–81), lié aux anomalies du tissu conjonctif des septas alvéolaires, qui peut être cliniquement patent ou responsable d'une dyspnée. D'autres manifestations pulmonaires sont rapportées avec une moindre fréquence: hypertension artérielle pulmonaire par hypertrophie musculaire des artères pulmonaires (35,42), pneumothorax (33), bronchectasies (42), trachéomalacie (34). Ces différentes atteintes justifient la réalisation d'explorations complémentaires incluant une radiographie pulmonaire voire un scanner thoracique et des EFR. Les résultats des EFR sont variables et révèlent souvent un trouble ventilatoire obstructif (47,61,82), parfois un syndrome restrictif (49), pouvant évoluer vers un tableau d'insuffisance respiratoire chronique. Un abaissement de la capacité de diffusion pulmonaire est fréquemment observé.

4.3.3.2. Atteinte cardio-vasculaire

Les manifestations cardio-vasculaires spécifiques, liées à la CL, sont moins fréquentes que l'atteinte pulmonaire. Elles sont caractérisées essentiellement par des atteintes vasculaires, principalement aortiques, dues à la disparition des fibres élastiques de la média. Parfois asymptomatiques, elles motivent la réalisation d'un électrocardiogramme et d'une échographie cardiaque lors du bilan initial puis régulièrement pendant le suivi du patient. Les anévrismes de l'aorte ascendante sont les plus fréquents et se compliquent en général d'une insuffisance aortique avec dilatation ventriculaire gauche et insuffisance cardiaque gauche pouvant conduire au décès (42,48,58,61,62,83). Plus récemment, Roussin et al. (84) décrivent un cas d'anévrisme du sinus coronaire compliqué d'une insuffisance aortique traité avec succès par pontage coronaire et remplacement valvulaire. Une observation exceptionnelle d'hémorragie méningée, par rupture d'anévrismes multiples intracérébraux au sein du polygone de Willis, est rapportée par Gallas et al (85).

4.3.3.3. Atteinte digestive

L'atteinte digestive est de loin la plus fréquente des localisations extra-cutanées de la CLA. Cependant elle reste le plus souvent asymptomatique, de découverte systématique ou lors d'investigations complémentaires. Par ordre de fréquence décroissante, les manifestations digestives comprennent : des hernies pariétales (33,42,61,80) surtout inguinales et récidivantes malgré le traitement chirurgical, des diverticules du tractus digestif (26,42,47,61,62,80,83) prédominant au niveau colique, des prolapsus rectaux (47,49,61,62), des hernies hiatales et/ou diaphragmatiques (26,35,61,62,83) et une dilatation de la vésicule biliaire (83).

4.3.3.4. Atteinte uro-génitale

L'atteinte uro-génitale est représentée par le prolapsus vaginal et/ou utérin (30,47,61,62) et le cystocèle (30,47,61), témoins des altérations élastiques du tissu de soutien. La recherche d'anomalies des voies urinaires, par la réalisation d'investigations complémentaires, n'est pratiquement jamais réalisée. Une urographie intraveineuse ou une cystoscopie sont rarement pratiquées, visualisant parfois des diverticules vésicaux (37,49).

4.3.4. Associations pathologiques

De nombreuses maladies sont associées à la CLA avec une fréquence particulièrement élevée pour les gammopathies monoclonales. Les autres associations pathologiques sont majoritairement représentées par les maladies dysimmunitaires telles que l'amylose systémique (43,71–73,86), la polyarthrite rhumatoïde (39), le lupus érythémateux disséminé (87), la maladie cœliaque (46,48) et la sarcoïdose (45).

Par ordre de fréquence, les autres maladies rapportées associées à une CL sont :

- Un syndrome néphrotique (61,70),
- Un déficit en alpha-1 antitrypsine (57,59),
- Une insuffisance hypophysaire (61,83) et un diabète (88),
- Une borréliose de Lyme (37),
- Une fièvre typhoïde (89),
- Une toxocarose (90),
- Une mastocytose systémique (40),
- Une maladie de Wilson (91),
- Une myopathie de Duchenne et une myasthénie (45,92),

- Un lymphome T cutané (93) et un lymphome lymphoblastique B (90).

La plupart de ces pathologies s'accompagnaient de manifestations cutanées spécifiques. Dans certaines observations, il était noté un antécédent d'éruption cutanée en lien avec une prise médicamenteuse. Dans d'autres, aucune lésion cutanée n'avait précédé la CL.

4.3.5. Description histologique

4.3.5.1. Microscopie optique

4.3.5.1.1. Colorations standards

L'épiderme est peu modifié, le plus souvent normal (26,64), parfois légèrement atrophié (30,42,44,78,94). Un aplatissement du relief papillaire peut être observé (30,42).

Dans le derme, un infiltrat inflammatoire modéré est fréquemment visualisé. Il est soit de nature lymphohistiocytaire (37,38,43,44,50,59,62,66–68,70,74,78,95), soit à prédominance de polynucléaires éosinophiles (48) ou neutrophiles (36,41). Son siège est superficiel, profond souvent périvasculaire et/ou périannexielle.

La présence de grandes cellules vacuolisées d'allure macrophagique ou d'images d'élastophagocytose en périphérie des fibres élastiques dermiques altérées est parfois constatée (24,44,64,68,70,95).

Bien que touchant essentiellement le tissu élastique, la CL peut s'accompagner d'anomalies des fibres de collagène (26,30,33,48,64,67,94,95). Elles peuvent être amincies, dissociées et désorientées voire en nombre réduit ou épaissies donnant un aspect de sclérose.

Le plus souvent, les annexes pilo-sébacées ne présentent pas d'anomalie.

L'examen histologique en microscopie optique peut être tout à fait normal (34,62).

4.3.5.1.2. Colorations spéciales

En peau lésée, les fibres élastiques sont soit quasiment absentes (49,61,64,92), soit diminuées (33,34,41,42,44,48,50,70,73,78,94) dans tous les étages du derme ou préférentiellement dans le derme superficiel ou le derme moyen et profond. Elles présentent presque toujours des anomalies morphologiques et paraissent amincies, raccourcies ou fragmentées. Certaines fibres élastiques peuvent être normales au sein des zones atteintes.

La lamina élastique des artéριοles sous-cutanées est la plupart du temps normale, parfois fragmentée (83). Celle des veines peut être irrégulière, amincie et fragmentée (26).

En peau saine, les fibres élastiques peuvent être normales ou présenter des anomalies comparables à celles observées en zone atteinte.

4.3.5.2. Immunofluorescence directe

Rarement réalisée, elle peut ne montrer aucune anomalie (33,47,49,70).

Dans certaines observations, l'immunofluorescence directe a mis en évidence des dépôts d'immunoglobulines sur les fibres élastiques dermiques. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une immunoglobuline G (IgG) dans un contexte de gammapathie monoclonale à IgG (62,68,95). Parfois, il existe également des dépôts de chaînes légères lambda ou de compléments C1q et C3 (80,95).

Des dépôts d'IgA sur les fibres élastiques ont été rapportés chez un patient souffrant de maladie cœliaque et de dermatite herpétiforme (46). Randle et al. (87) observent des dépôts d'IgM granuleux sur la membrane basale épidermique et sur les fibres élastiques du derme chez une patiente atteinte d'un lupus érythémateux disséminé.

4.3.5.3. Microscopie électronique

L'anomalie principale repose sur une réduction du nombre des fibres élastiques. Les fibres élastiques restantes sont altérées parfois amincies, constituées d'un ou deux faisceaux clairs aux électrons (élastine). La substance amorphe, dense aux électrons, est absente. Les microfibrilles, moins condensées, sont mieux visibles à la périphérie, où elles s'effilochent, mais également au sein des faisceaux denses (26,45,49,61).

Les fibres élastiques peuvent être courtes et fragmentées, avec un matériel granulaire réduit souvent regroupé en amas ectopiques (26).

Dans d'autres cas, elles apparaissent fragmentées avec des contours irréguliers (96,97), entourées d'une grande quantité de substance amorphe ou granulaire (98), de fibroblastes, macrophages ou polynucléaires neutrophiles (38). En périphérie, les microfibrilles sont moins nombreuses et lâchement assemblées (45,70).

Des anomalies de structure des microfibrilles sont parfois observées. Celles-ci sont raccourcies et plus fines (48) ou au contraire épaissies et rigides (64).

Les fibres collagène sont normales, tant en taille qu'en périodicité. Parfois, une variation modérée du diamètre individuel des fibres est cependant notée.

Les fibres élastiques des vaisseaux sous-cutanés de moyen calibre présentent les mêmes altérations qu'au niveau dermique.

4.3.6. Etiopathogénie

La pathogénie des CL est mal connue. Le mécanisme de destruction des fibres élastiques diffère probablement dans les différents cas de CL. Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été formulées.

Anomalie du système des élastases :

Ce sont Goltz et al. (97) en 1965, à propos de deux cas de CL héréditaires, qui les premiers ont admis la possibilité d'un déficit en inhibiteurs des élastases lors des élastolyses généralisées. Selon cette hypothèse, les altérations de l'élastine résulteraient d'un déséquilibre entre élastases et inhibiteurs d'élastases, responsable d'une digestion enzymatique pathologique des composants de la fibre élastique et en particulier de l'élastine.

Dans les élastolyses acquises, la recherche d'anomalies des élastases ou de leurs inhibiteurs sériques a été réalisée dans plusieurs observations.

L'activité élastasique est élevée jusqu'à 3 fois les valeurs de base dans les fibroblastes isolés des lésions d'urticaire précédant la CL alors que celle-ci est normale au niveau des zones d'élastolyse (38). Lebwohl et al. (98) montrent une augmentation de l'activité des élastases dans une culture de fibroblastes isolés à partir du derme d'un cas de CLA. Pour Fornieri et al. (82), l'activité élastasique des fibroblastes dermiques est essentiellement due à la cathépsine G et dans une moindre mesure aux métalloprotéinases. Certains auteurs n'ont pas confirmé ces données en trouvant des taux d'élastases sériques normaux (26,34,78).

Dans la moitié des cas de CLA précédées ou associées à une dermatose inflammatoire, un infiltrat dermique à prédominance neutrophile est observé au niveau des lésions d'élastolyse (36,41,45,58,61,67,75). Ces données suggèrent la possibilité d'une libération massive d'élastases neutrophiliques et fibroblastiques dans l'environnement des fibres élastiques entraînant leur destruction puis leur phagocytose.

Une diminution de l'activité sérique des inhibiteurs d'élastases est observée par certains auteurs (59,97). La concentration sérique d'alpha-1 antitrypsine est abaissée dans quelques cas de CLA (57,59,61). Un déficit en alpha-1 antitrypsine, associé à une agression majeure par les élastases, qui en conséquence ne peuvent pas être neutralisées, peut entraîner une destruction accrue des fibres élastiques au niveau pulmonaire et cutané. Harris et al. (61) trouvent une valeur paradoxalement augmentée d'alpha-1 antitrypsine dans un cas de CLA

associé à un emphysème pulmonaire. Cette situation pose la question d'un déficit quantitatif de la molécule, d'une inactivation par changement de conformation ou d'une augmentation secondaire à l'agression élastasique. Dans d'autres cas, l'activité sérique anti-élastasique est normale (26,47,61).

Anomalies du métabolisme du cuivre :

Goltz et al. (97) suggèrent qu'un défaut dans le métabolisme du cuivre pourrait être l'anomalie primitive à l'origine de la CL. Un déficit en cuivre sérique entraîne un dysfonctionnement des inhibiteurs sériques des élastases et/ou une baisse de l'activité de la LOX, enzyme cuivre-dépendante. Il en résulte une altération des réactions croisées intermoléculaires, générées par cette enzyme, formant l'élastine mature.

Ce mécanisme pathogénique est décrit dans certains cas de CL héréditaires liées à l'X. Les mutations du gène *ATP7A* (*ATPase, copper transporting, alpha polypeptide*), codant pour un transporteur du cuivre à travers les membranes cellulaires, s'accompagnent d'une diminution de l'activité de l'enzyme (99). Un déficit en LOX est également rapporté dans la CL autosomique récessive de type I (96).

Fornieri et al. (59) mettent en évidence chez un patient atteint de CLA une réduction de l'activité de la LOX des fibroblastes dermiques par rapport à l'activité de l'enzyme des sujets témoins. Les taux de cuivre sériques ne sont pas connus dans cette observation. Il est possible qu'une baisse des taux d'activité de la LOX altère l'assemblage et la stabilité des molécules de tropoélastine au sein des fibres élastiques rendant l'élastine plus sensible aux protéases.

La D-penicillamine, chélateur du cuivre administrée dans la maladie de Wilson ou la cystinurie, peut induire des lésions d'élastopathies (CL, anétodermie, élastose perforante serpiginieuse ou pseudoxanthome élastique). Na et al. (91) rapportent un cas de CLA généralisée après un traitement de longue durée par D-pénicillamine à hautes doses.

Cependant, plusieurs études n'ont pas confirmé cette théorie. En effet, dans de nombreuses observations les taux de cuivre sérique sont normaux (26,34,44,49,50,61,70,87,100) ou paradoxalement élevés (48).

La céruléoplasmine, protéine de transport du cuivre, est souvent augmentée lorsqu'elle est dosée dans les CLA généralisées (26,47,49,100).

Mécanisme inflammatoire :

La responsabilité des cellules inflammatoires, dont les polynucléaires neutrophiles et les macrophages, est déjà suggérée dans divers tableaux d'élastolyse. Dans des observations de CLA associées ou succédant à des pathologies cutanées inflammatoires, les fibres élastiques anormales sont situées dans les zones riches en cellules inflammatoires (36,41,45,58,61,67,75). Dans un cas de CL associée à un syndrome néphrotique, les fibres élastiques fragmentées sont entourées de fibroblastes et macrophages (70). De plus, dans certains cas d'anétodermie et de CL, la présence de macrophages vacuolisés et de phagocytose au voisinage des fibres élastiques altérées est rapportée. Certains auteurs pensent que l'inflammation est une réaction à des fibres élastiques anormales ; pour d'autres, les fibres élastiques ne sont pas le facteur déclenchant initial (24,95).

Dans une observation de CLA associée à une gammapathie monoclonale avec amylose (64), l'examen d'un fragment cutané en microscopie optique montre, outre des dépôts amyloïdes dermiques et la raréfaction des fibres élastiques, la présence anormale de nombreux macrophages activés contenant des lysosomes. Les auteurs discutent la responsabilité de ces macrophages dans la disparition des fibres élastiques. De même, chez un malade ayant une gammapathie monoclonale et une CLA (68), des images d'élastophagocytose sont décrites dans le derme, siège d'un infiltrat histiocytaire avec dépôts d'immunoglobulines. Il est difficile d'établir un lien direct entre ces cellules et la prolifération plasmocytaire anormale.

Mécanisme immunologique :

L'association pathologique, gammapathie monoclonale et CLA, est la plus fréquemment rapportée dans la littérature et suggère une origine immunologique à l'élastolyse.

Ce mécanisme est conforté par la présence, chez certains patients atteints de GMSI ou de myélome multiple, d'une immunoglobuline (Ig) dirigée contre l'élastine en immunofluorescence directe.

Lorsqu'il existe une amylose associée à la gammapathie, le rôle destructeur des dépôts amyloïdes sur les fibres élastiques est soupçonné. Chez les patients souffrant d'un myélome multiple associé à une amylose, les chaînes légères amyloïdes produites par les plasmocytes se déposent dans divers organes contribuant à leurs défaillances. Parmi les cas rapportés (71–73), des dépôts amyloïdes dermiques étaient observés avec une raréfaction et fragmentation des fibres élastiques. Chez le patient de Dicker et al. (72), les dépôts dermiques étaient tels

que les fibres élastiques ne pouvaient être évaluées. Les dépôts amyloïdes, formés par des chaînes légères, sont étroitement accolés aux fibres élastiques. L'élastolyse pourrait être liée à l'affinité de la substance amyloïde pour l'amyloïde P des microfibrilles des fibres élastiques (43,71).

En l'absence d'amylose, le rôle direct de l'immunoglobuline monoclonale est suspecté. Dans sept observations, des dépôts d'IgG sur les fibres élastiques du derme étaient mises en évidence (62,69,72,80,95,101,102). Dans un cas, il s'agissait de dépôts d'IgG, chaînes légères lambda et de compléments C1q et C3 sur les fibres élastiques du derme papillaire, de la jonction dermo-épidermique et des petits vaisseaux (80). Ces dépôts d'immunoglobulines pourraient être impliqués dans l'élastolyse, soit par fixation et activation du complément, soit en liant et en activant les macrophages et neutrophiles. Nikko et al. (68) suggèrent que l'infiltrat inflammatoire, observé dans plusieurs biopsies cutanées, est secondaire aux dépôts d'immunoglobulines. Enfin, quelques cas de maladies des dépôts des chaînes lourdes (69,101,102) ou légères (66,67) ont été décrits, associés à une cutis laxa acquise, avec la présence des dépôts de chaînes d'immunoglobulines sur le tissu élastique.

Mais ces dépôts peuvent ne pas être significatifs : en effet, les immunofluorescences directes sont fréquemment positives en l'absence de lésion cutanée chez les malades ayant des taux élevés d'IgG (95). L'immunofluorescence indirecte, réalisée dans trois des cas, n'a pas montré d'auto anticorps anti-fibres élastiques dermiques (68,80,95).

La signification de ces associations n'est pas claire. Dans plusieurs observations, le rôle toxique de la paraprotéine sur les fibres dermiques n'est pas conforté par la négativité de l'immunofluorescence directe (32,33,47,49). La pathogénie de la CL semble toutefois indépendante de l'état de prolifération du clone plasmocytaire. Il n'est pas constaté d'amélioration de l'état cutané dans les myélomes multiples en rémission après traitement (33,41,62,71,95,103).

L'association de la CL avec des affections d'origine dysimmunitaire ne se limite pas aux gammopathies monoclonales :

Randle et al. (87) décrivent un cas de CLA généralisée chez une patiente porteuse d'un lupus érythémateux systémique. Le lien entre ces deux affections est selon eux fort probable, en raison de la présence de dépôts granuleux d'IgM tant au contact de la membrane basale épidermique que des fibres élastiques du derme papillaire.

Garcia-Patos et al. (46), dans un cas de CLA avec maladie cœliaque et dermatite herpétiforme, observent des dépôts fibrillaires d'IgA dans le derme papillaire et à la périphérie des fibres élastiques encore normales. Ils suggèrent que l'IgA est un ligand médiateur de l'adhérence des polynucléaires neutrophiles.

Ces anomalies humérales ne sont pas constatées parmi les autres associations pathologiques dysimmunitaires rapportées (polyarthrite rhumatoïde, glomérulonéphrite, sarcoïdose, lymphome T cutané) cependant l'analyse en immunofluorescence directe n'a pas été réalisée dans toutes ces observations (39,45,61,70,93).

Prédisposition génétique :

Les associations pathologiques précédant ou accompagnant certaines CLA sont, notamment pour les dermatoses inflammatoires, relativement fréquentes dans la population générale. L'incidence paradoxalement faible des CLA suggère que ces événements sont nécessaires mais pas suffisants pour provoquer la destruction des fibres élastiques dermiques.

Récemment, des anomalies génétiques des gènes de l'élastine (*ELN*) et de la fibuline 5 (*FBLN5*) ont été découvertes, à partir de cultures de fibroblastes, évoquant l'implication d'un facteur génétique prédisposant dans le développement des CLA (90,104,105).

Hu et al. (90) suggèrent que les allèles des gènes responsables des formes héréditaires de CL peuvent jouer un rôle dans le développement des CLA. Ces auteurs ont mis en évidence, chez un patient atteint de cutis laxa acquise précédée d'une urticaire dans un contexte d'infection par *Toxocara canis*, des mutations du gène *ELN* et de la fibuline-5 (*FBLN5*). Chez ce patient, les analyses génétiques ont révélé deux allèles faux-sens (164C4 T, A55V et 2318G4 A, G773D) à l'état hétérozygote sur le gène *ELN* affectant les premiers nucléotides des exons 4 et 36. L'étude du gène *FBLN5* a permis d'identifier un allèle faux-sens (604G4 A, G202R) sur l'exon 5, également à l'état hétérozygote. Le génotype parental révélait que l'allèle A55V du gène *ELN* était hérité de la mère et les deux autres allèles du père, tous deux phénotypiquement sains. De récentes études ont montré que la mutation G773D du gène *ELN* entraînait un défaut dans le dépôt de la tropoélastine au sein des fibres élastiques, une diminution de l'adhésion cellulaire et une susceptibilité accrue à la digestion enzymatique de cette protéine mutée par l'élastase neutrophilique et la cathépsine D (104). En revanche, la mutation G202R du gène *FBLN5* augmente l'interaction de la fibuline 5 avec la tropoélastine et facilite le dépôt de l'élastine insoluble limitant les effets induits par le déficit de la mutation G773D.

Urbanski et al. (105) ont également découvert une mutation du gène *ELN* chez un patient atteint de CLA généralisée apparue suite à des épisodes d'éruption érythémateuse et papuleuse et dans un contexte de gammapathie monoclonale à IgG lambda avec une maladie des chaînes légères.

Ces données évoquent la possibilité, chez les patients porteurs d'une mutation du gène *ELN*, d'une destruction massive du tissu élastique lors d'un phénomène inflammatoire suite à la libération d'élastases par les macrophages et neutrophiles. Les fibres élastiques seraient fonctionnellement compétentes mais hautement susceptibles à la dégradation en phase inflammatoire.

Cependant, Sun et al. (106) pensent que des mutations dans d'autres gènes, nécessaires à la biosynthèse des fibres élastiques, sont impliquées. En effet, dans un cas de cutis laxa acquise précédé d'une urticaire chronique, aucune mutation des gènes *ELN* et *FBLN5* n'était retrouvée.

4.3.7. Evolution et pronostic

L'évolution de la CLA généralisée se fait le plus souvent inexorablement vers l'aggravation des lésions cutanées tant par l'accentuation du degré de laxité que par l'extension de la topographie des lésions.

Dans une seule observation, une régression spontanée est rapportée chez un enfant né avec une CL généralisée suite à la prise de D-pénicillamine par la mère durant la grossesse (107).

Le pronostic de la CL généralisée dépend essentiellement de l'apparition de lésions viscérales pouvant être contemporaines de l'atteinte cutanée ou plus fréquemment de révélation tardive, plusieurs années après le début de la maladie.

Deux complications viscérales conditionnent le pronostic vital :

- L'emphysème pulmonaire, par insuffisance respiratoire chronique puis hypertension artérielle pulmonaire et cœur pulmonaire chronique (81).
- Les anévrismes notamment aortiques, par rupture ou insuffisance aortique puis insuffisance cardiaque sévère (84).

L'atteinte cutanée, donnant un aspect de vieillissement précoce, a un impact psychosocial majeur. L'atteinte palpébrale peut diminuer le champ visuel et favoriser les irritations

conjonctivales. L'atteinte des pulpes digitales entraîne des difficultés de préhension, véritable handicap pour les travailleurs manuels.

Les associations pathologiques enrichissent le tableau avec leurs complications et influencent beaucoup le pronostic à court et long terme.

4.3.8. Diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels reposent sur les affections caractérisées cliniquement par un état de relâchement ou d'inélasticité cutané et/ou histologiquement par une atteinte du tissu élastique associée ou non à des anomalies du collagène.

Le vieillissement cutané (108):

Il s'agit d'un phénomène complexe associant la sénescence intrinsèque, chronologique, les altérations cutanées liées à l'exposition solaire chronique (héliodermie), et chez la femme les modifications cutanées liées à la ménopause.

Du point de vue histologique, l'épiderme et le derme s'amincissent, le nombre de fibroblastes est réduit ainsi que leur capacité de biosynthèse du collagène, les fibres élastiques commencent par s'épaissir puis leur nombre diminue avec l'âge.

Le vieillissement cutané physiologique se caractérise par de fines rides et ridules, une xérose, une atrophie dermique et une fragilité capillaire et cutanée. L'héliodermie apparaît sous la forme de rides rugueuses et sillons plus profonds et grossiers, avec une pigmentation irrégulière. Les caractéristiques histologiques sont un épiderme épaissi, des atypies au sein des kératinocytes, une distribution hétérogène des mélanocytes. Dans le derme, les fibres élastiques sont dystrophiques, s'épaississent et s'agglutinent en motte, avec une dégénérescence des fibres de collagène.

L'ultrastucture montre des fibres élastiques détruites dans le vieillissement intrinsèque alors qu'il existe une augmentation de la composante microfibrillaire dans l'héliodermie puis à un stade ultérieur les fibres élastiques sont représentées uniquement par une substance granulaire.

Les élastolyses acquises :

L'anéodermie

L'anéodermie est une perte localisée, arrondie, du tissu élastique. Elle est le siège d'un phénomène de herniation à la palpation. L'histologie montre la raréfaction des fibres élastiques, à limites nettes résultant d'une augmentation de la production de progélatinases A et B et d'un déséquilibre entre le niveau d'activité des MPP et celui des inhibiteurs cellulaires. Un infiltrat périvasculaire lymphocytaire ou plasmocytaire est fréquemment associé avec des cellules géantes multinuclées et des granulomes (109). Les anéodermies peuvent être primitives, survenant en l'absence de lésion dermatologique préexistante mais parfois associées à des lésions à distance au cours de maladies auto-immune ou à des manifestations osseuses ou ophtalmologiques au cours du syndrome de Blegvad-Haxthausen (anéodermie, sclérotiques bleutées, ostéogénèse imparfaite). Secondaires, elles surviennent suite à des lésions infectieuses (syphilis, borréliose de Lyme, lèpre, tuberculose), de mastocytose ou tumorales (110).

L'élastolyse acquise du derme moyen

Elle est caractérisée par l'apparition à l'âge adulte d'une ou plusieurs plaques de peau flasque avec un plissement cutané plus fin que dans la CL, où l'examen histologique montre la disparition des fibres élastiques en bande dans l'étage moyen du seul derme réticulaire. Les lésions siègent souvent symétriquement sur le tronc et les membres et n'entraînent pas de gêne fonctionnelle ni complication. La cause de cette affection est inconnue (110).

La chalazodermie granulomateuse

Ce tableau est une forme rare de lymphome cutané T caractérisé par la formation de masses chalazodermiques géantes des plis. L'élastolyse est associée à des granulomes élastophagiques et une infiltration lymphocytaire tumorale (100).

La papulose cervicale blanche ou papulose fibro-élastolytique du cou.

Elle correspond à des papules cervicales latérales et postérieures apparaissant après la trentième année et caractérisées par la disparition des fibres élastiques du derme papillaire et l'épaississement de fibres de collagène (100).

L'élastolyse péri-folliculaire

L'aspect clinique est celui de petites élevures blanchâtres, ovalaires ou en flammèches, centrées par un follicule pileux résultant d'une raréfaction des fibres élastiques autour du follicule. Ces lésions sont liées à des phénomènes inflammatoires non spécifiques, en particulier au décours de poussées inflammatoires d'acné. Le rôle d'un staphylocoque épidermidis sécrétant d'élastase a également été suggéré (110).

L'acrokérato-élastoïdose

Elle est caractérisée par de multiples papules cornées translucides palmoplantaires. L'histologie révèle une hyperkératose, une acanthose et des anomalies portant sur le collagène et surtout sur les fibres élastiques qui sont rares, fragmentées et minces. Certaines formes héréditaires ont également été rapportées (100).

Le blépharochalasis

Le blépharochalasis est une ptôse du revêtement cutané supratarsal des paupières. Le plus souvent bilatéral et primitif, il atteint le sujet jeune et correspond au syndrome de Fusch. L'association à un gonflement labial et un goût euthyroïdien définit le syndrome d'Affer-Ascher. Il peut être associé à une amylose systémique. Histologiquement, il correspond à une quasi-disparition des fibres élastiques au niveau des paupières (110).

Les vergetures

Parfois secondaires à un syndrome de Cushing, les lésions sont linéaires ou en bandes, atrophiques et sont fréquentes chez l'adolescent et la femme enceinte essentiellement au niveau abdominal et des racines des cuisses. L'histologie révèle une atrophie dermo-épidermique, les fibres élastiques sont dissociées puis disparaissent complètement à un stade ultérieur.

Le pseudoxanthome élastique (PXE) (4):

Le PXE est une maladie génétique rare, autosomique récessive, liée à des mutations du gène *ABCC6* (*ATP-Binding cassette, sub-family C, member 6*) et caractérisé par une calcification et fragmentation des fibres élastiques apparaissant pelotonnées dans le derme réticulaire et moyen. Les fibres de collagène sont altérées, souvent entourées de cellules géantes

multinucléées. Les manifestations cliniques, débutant vers l'âge de 10-20 ans, sont principalement cutanées, faites de dépôts linéaires granuleux jaunâtres, en peau d'orange, localisées dans les plis de flexion avec une perte d'élasticité cutanée. Les anomalies oculaires sont caractéristiques réalisant des stries angioïdes ou une maculopathie. Les atteintes cardiovasculaires (artériopathie, coronaropathie, accidents vasculaires cérébraux) et gastro-intestinales (hémorragies digestives) peuvent aggraver le pronostic.

Le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED)(4):

Le SED comporte un groupe hétérogène d'affections héréditaires des tissus conjonctifs dont actuellement 9 types distincts ont été individualisés avec un pronostic variable. Des mutations des gènes du collagène (*COL5A1*, *COL5A2*, *COL3A1*, *COL1A1*) et des enzymes (lysyl hydroxylase, procollagène N-peptidase) ont été identifiées.

Le SED s'oppose à la CL tant sur le plan clinique, où l'hyperélasticité du tissu conjonctif et l'altération de la cicatrisation s'opposent à l'inélasticité qui caractérise la CL, que sur le plan histologique où la principale anomalie est constituée par les altérations des fibres de collagène, raréfiées et désorganisées. Les manifestations articulaires à type d'hyperlaxité complètent souvent le tableau clinique.

4.3.9. Traitements

Il n'existe aucun traitement médical à ce jour dans la CLA (109,111).

Les traitements des diverses pathologies associées à la CL ne modifient pas l'évolution des lésions cutanées. Les chimiothérapies destinées au traitement du myélome multiple n'ont pas d'effet sur la CL (33,41,62,71,95,103). Dans une seule observation, l'état cutané s'est amélioré après traitement d'une amylose chez un patient atteint d'une cutis laxa acquise, localisée aux pulpes digitales, associée à un myélome (72).

Le traitement de l'atteinte cutanée fait appel à la chirurgie plastique pour pallier la laxité cutanée. Il s'agit souvent de blépharoplasties, de canthopexies ou d'interventions correctives plus lourdes à type de lifting cervico-facial, destinées à remettre en tension les tissus mous de la face et du cou ptosés par le vieillissement prématuré. En général, le résultat immédiat est satisfaisant avec une régression des symptômes associés tels que la sécheresse oculaire et l'irritation chronique causés par la ptose des paupières. Cependant, le résultat esthétique n'est

que temporaire, conséquence du caractère évolutif de la CL. Une récurrence de la laxité cutanée, souvent moins sévère, est rapportée dans la majorité des cas, dans un délai variable entre 6 mois et une dizaine d'années. La cicatrisation des plaies est en règle générale satisfaisante (109,112). Les patients doivent être informés des résultats esthétiques à court et long terme et du caractère récidivant presque systématique des lésions cutanées, nécessitant la répétition des interventions chirurgicales. La rithydectomie, chez ces patients, doit comporter un système musculo-aponévrotique superficiel. Son intégrité est en général conservée au fil du temps alors que le tissu cutané tend à se relâcher. D'autre part, il semblerait que les CLA sévères répondent moins favorablement au traitement chirurgical et récidivent plus rapidement (109). Tamura et al. (111) rapportent l'efficacité des injections de toxine botulique en phase précoce, dans les sites habituellement utilisés pour le traitement des rides d'expression, chez une jeune femme ayant une CLA prédominant sur le visage. La toxine botulique est un traitement moins invasif entraînant une paralysie musculaire ciblée. Il s'agit du seul cas décrit dans la littérature à l'heure actuelle. Par ailleurs, l'efficacité à moyen et long terme n'est pas mentionnée. Les interventions esthétiques, souvent coûteuses, sont en règle générale à la charge du patient.

Le traitement chirurgical des CL viscérales est réservé aux hernies et prolapsus génitaux, rectaux et vésicaux. Les récurrences sont très fréquentes nécessitant souvent plusieurs gestes chirurgicaux (109).

La chirurgie vasculaire précoce est indiquée en cas d'anévrisme aortique. Un remplacement prothétique de la racine de l'aorte a été réalisé chez un sujet de 19 ans pour le traitement d'un anévrisme (90). Roussin et al. (84) rapportent un cas d'anévrisme du sinus coronaire avec insuffisance aortique traité avec succès par pontage coronaire et remplacement valvulaire.

4.4. Les cutis laxa héréditaires

Les CL héréditaires constituent un groupe d'affections rares. Elles sont hétérogènes par la gravité de leurs atteintes viscérales et leur mode de transmission. Trois groupes ont été individualisés sur la base de la transmission génétique : autosomique dominante, autosomique récessive et récessive liée à l'X. La sévérité des atteintes viscérales conditionne le pronostic des CL héréditaires. L'atteinte viscérale est plus ou moins marquée : cardiaque (valvulopathie mitrale ou tricuspide, anévrisme de l'aorte, hypertrophie ventriculaire droite), pulmonaire

(sténose de l'artère pulmonaire, emphysème, pneumothorax, bronchectasies), digestive et urinaire (hernies, diverticules). Quelques 200 familles ont été rapportées dans la littérature jusqu'à présent. Dans certains cas, des mutations de protéines impliquées dans l'organisation de l'architecture des fibres élastiques ont été mises en évidence. Ces mutations entraînent des anomalies de synthèse de l'élastine ou des défauts structuraux des protéines de la matrice extracellulaire. Cependant, dans la majorité des cas, l'étiologie génétique sous-jacente n'est pas connue.

4.4.1. Cutis laxa autosomique dominante

Les CL autosomiques dominantes sont associées à des mutations du gène *ELN*, entraînant le remplacement de l'extrémité C-terminale de la tropoélastine dans les derniers exons avec une séquence peptidique étendue faux-sens. Cette anomalie conduit à la production d'une protéine d'élastine défectueuse au sein des fibres élastiques (113,114). Des mutations du gène de la fibuline-5 (*FBLN5*) ont également été rapportées (115). Environ 30% des patients ont des mutations *de novo*. L'espérance de vie des patients est considérée comme identique à celle de la population générale. Les manifestations cutanées sont généralement présentes dès la naissance ou au cours de la petite enfance et sont caractérisées par une peau lâche, ridée donnant une apparence de vieillissement avancé. Les manifestations viscérales sont absentes ou modérées comportant des lésions pulmonaires (emphysème, sténose de l'artère pulmonaire, bronchectasies), cardiaques (régurgitation valvulaire mitrale ou tricuspidiennne, anévrisme de l'aorte, hypertrophie ventriculaire droite), des hernies digestives et prolapsus génitaux. De rares cas de rupture aortique et emphysème pulmonaire sévère à l'âge adulte ont été rapportés (116,117).

4.4.2. Cutis laxa autosomique récessive

4.4.2.1. Cutis laxa autosomique récessive de type I

Il s'agit de la forme la plus grave de cutis laxa héréditaire. L'atteinte cutanée est très précoce dans la vie, associée à un retard de croissance intra-utérin, voire à une dysmorphie faciale, des déformations thoraciques, rachidiennes et un retard mental. La gravité est liée aux atteintes pulmonaires (emphysème et pneumothorax) et vasculaires (artères sinueuses et ectasiques) entraînant parfois un décès dans la petite enfance. La CL de type IA est associée à des mutations du gène *FBLN4/EFEMP2* (*fibuline 4/EGF containing fibulin-like extracellular*

matrix protein 2) codant pour la fibuline 4 (25). La cutis laxa de type IB se distingue par la présence d'une sténose supra-valvulaire aortique et est liée à des mutations du gène *FBLN5* codant pour la fibuline 5 (substitution faux-sens C217R, S227P). Ces mutations altèrent la sécrétion et le dépôt de la fibuline 5 au sein de la matrice extracellulaire conduisant à une mauvaise polymérisation de l'élastine et de son association aux microfibrilles (24,118). La CL de type IC résulte de mutation du gène *LTBP4* (*latent transforming growth factor-beta-binding protein 4*) et s'accompagne d'atteintes gastro-intestinales et urinaires sévères (119).

4.4.2.2. Cutis laxa autosomique récessive de type II

La CL de type II-A est associée à des mutations du gène *ATP6V0A2* (*ATPase, H⁺, transporting, lysosomal V0 unit a2*), codant pour la sous unité $\alpha 2$ du complexe V-ATPase impliqué dans la régulation du pH des compartiments intracellulaires, entraînant des anomalies de la glycosylation des protéines matricielles (120). La tropoélastine s'accumule dans l'appareil de Golgi et la sécrétion d'élastine diminue. Cette mutation est également rapportée dans le syndrome de la peau ridée, variante phénotypique de la CL de type II-A (115,121). Dans la CL de type II-B, Reversade et al. décrivent des mutations du gène *PYCR1* (*pyrroline-5-carboxylate reductase 1*), codant pour l'enzyme pyrroline-5-carboxylate réductase 1 jouant un rôle dans le métabolisme de la proline (122). Récemment, des mutations dans les gènes codant pour la laminine bêta-1 (123) ou la lysyl oxydase ont été découvertes (96). Ces mutations sont responsables de phénotypes particuliers associant des lésions cutanées au niveau palmoplantaire mais respectant le visage, un retard de croissance et intellectuel, une dysmorphie faciale (bosses frontales), des caries, une hyperlaxité ligamentaire et une dislocation des hanches.

4.4.3. Cutis laxa liée à l'X

Cette variété de CL est identique à l'ancien syndrome d'Elhers-Danlos de type IX et à une variante de bon pronostic de la maladie de Menkes. Elle est autrement connue sous le nom de syndrome des cornes occipitales. Cet exemple illustre les difficultés nosologiques des affections héréditaires du tissu conjonctif. Les CL liées à l'X sont associées à des mutations du gène *ATP7A* (*ATPase, copper transporting, alpha polypeptide*) codant pour un transporteur du cuivre permettant son absorption dans l'intestin, sa sécrétion à partir des tissus non hépatiques et son transport à travers la barrière hémato-encéphalique (99). Il en résulte une atteinte des enzymes dépendantes du cuivre (lysyl-oxydase, dopamine β -hydroxylase et

tyrosinase). Cliniquement, hormis l'atteinte cutanée, il existe une dysmorphie faciale avec des exostoses sur l'os occipital formant des cornes, des carotides sinueuses et sténoses artérielles intracrâniennes, des sténoses et diverticules du tractus urinaire, une hyperlaxité ligamentaire et un retard mental. La maladie de Menkes, liée également à une mutation du gène *ATP7A*, est caractérisée par des cornes occipitales et des cheveux cassés, torsadés (trichorrexie noueuse et pilitorti) mais s'y associent des manifestations neurologiques sévères à type d'hypotonie, de retard mental et staturo-pondéral souvent fatales.

4.4.4. Entités syndromiques associées à une cutis laxa

Plusieurs formes variantes ou syndromiques sont rapportées dans la littérature associées à des anomalies morphologiques ou de développement. Nous avons regroupé dans le *tableau 1* les principales entités syndromiques et leurs caractéristiques (4,124).

Syndromes	Gènes	Atteinte cutanée	Manifestations associées
Syndrome de De Bary (122)	<i>ATP6V0A2</i> <i>PYCR1</i> <i>ALDH18A1</i> (AR)	CL Hypotrichose	RPM, athétose Dysmorphie faciale Opacité cornéenne
Syndrome d'Urban-Rifkin-Davis	<i>LTBP4</i> (AR)	CL	Atteinte pulmonaire sévère Diverticules digestifs
Syndrome MACS (macrocephaly-alopecia-cutis laxa and scoliosis)	<i>RIN2</i> (AR)	CL Alopécie	Macrocéphalie Hyperlaxité articulaire Scoliose
Syndrome des artères tortueuses (125)	<i>SLC2A10</i> (AR)	CL	Anévrismes, sténoses et dissections artérielles Dysmorphie faciale Anomalies squelettiques
Syndrome de la peau ridée	<i>ATP6V0A2</i>	CL des paumes et plantes	RM, RC Dysmorphie faciale Microcéphalie Anomalies squelettiques
Gérodermie ostéodysplasique	<i>GORAB</i> (AR)	CL prédominant sur le dos des mains, pieds, abdomen	RPM, RM Hyperlaxité ligamentaire Ostéoporose
Syndrome de Cantu	? (AD)	CL des paumes et plantes Hypertrichose	RPM, RM Dysmorphie faciale Anomalies cardiaques Ostéochondrodysplasie
Syndrome SCARF	?	CL Cou palmé	RPM, RM Anomalies squelettiques Craniosynostose Dysmorphie faciale Ambiguïté sexuelle
Syndrome de Costello	<i>HRAS</i> (AR)	CL (paumes, doigts, plantes, cou,) Papillomes péri-orificiels	RC, RM Dysmorphie faciale Anomalies cardiaques
Syndrome de Williams-Beuren	Délétion de plusieurs gènes sur le chromosome 7q11.23 (dont <i>ELN</i>) (AD)	CL du visage	Sténose aortique et des artères pulmonaires RM, petite taille Anomalies dents/faciales
Syndrome de Patterson	?	CL palmoplantaire Hyperpigmentation diffuse	Hypercorticisme, diabète RM, dysplasie osseuse Diverticules vésicaux
PXE (pseudoxanthome élastique)	<i>ABCC6</i> (AR)	CL Papules jaunâtres	Maculopathie Artériopathie
PXE-like	<i>GGCX</i> (AR)	CL généralisée	Déficit en facteurs de la coagulation Maculopathie

Tableau 1. Entités syndromiques associées à une cutis laxa.

(légende : AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant ; CL : cutis laxa ; RPM : retard psychomoteur ; RM : retard mental ; RC : retard de croissance)

5. GAMMAPATHIES MONOCLONALES ET CUTIS LAXA ACQUISE

5.1. Gammapathies monoclonales : définition

Une immunoglobuline monoclonale (IM) est caractérisée par l'augmentation sélective d'une seule espèce moléculaire d'immunoglobuline sérique, causée par la prolifération incontrôlée d'un clone unique de lymphocytes B, constituée soit d'une seule classe de chaîne lourde et d'un seul type de chaîne légère, soit de chaînes légères isolées d'un seul type, soit plus rarement de fragments de chaînes d'une seule classe. Sa présence n'est pas systématiquement synonyme de malignité.

Les gammapathies monoclonales de signification indéterminées (GMSI) sont les plus fréquentes des immunoglobulines monoclonales devant le myélome. Outre ces deux pathologies, les gammapathies monoclonales peuvent être associées à d'autres proliférations lymphoïdes malignes (maladie de Waldenström, lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique, plasmocytome solitaire) ou à l'amylose. D'autres maladies, liées à une dysrégulation de l'immunité humorale, peuvent s'accompagner d'un pic d'immunoglobuline sérique (*tableau 2*) (126).

Le principal diagnostic différentiel des GMSI à IgG ou IgA est le myélome multiple. Une classification regroupant les critères diagnostiques des GMSI et myélomes multiples a été proposée (*tableau 3*) (127–129). La GMSI et le myélome indolent sont asymptomatiques et ne s'accompagnent d'aucune atteinte organique.

Le diagnostic différentiel des GMSI à IgM est la maladie de Waldenström définie par l'association d'une gammapathie monoclonale à IgM et d'une infiltration lymphoplasmocytaire $\geq 10\%$ avec myélofibrose réticulinique (129).

Gammapathies monoclonales secondaires ou associées (pic IgM, IgG, IgA)
- Infections chroniques (biliaires, urinaires), aiguës (mononucléose infectieuse, infection par le cytomégalovirus, virus de l'immunodéficience humaine, hépatite...) - Maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, lupus systémique, périartérite noueuse...) - Hépatopathies cirrhogènes - Cancers épithéliaux - Néphropathies glomérulaires - Certaines affections hématologiques (leucémie myélomonocytaire chronique, quelques myélodysplasies, anémie hémolytique auto-immune) - Certains déficits immunitaires constitutionnels - Greffe de cellules souches hématopoïétiques - Cryoglobulinémie mixte (type II) - Maladie de Gaucher
Gammapathies monoclonales à IgM des proliférations lymphoïdes B
- Maladie de Waldenström - Lymphome lymphoplasmocytaire - Maladie des agglutinines froides - Myélome à IgM (rare) - Syndrome de Schnitzler
Gammapathies monoclonales associées à une autre hémopathie lymphoïde (IgG ou IgA)
- Leucémie lymphoïde chronique - Lymphomes non hodgkiniens
Gammapathies à chaînes légères ou à chaînes lourdes
- Amylose primitive AL - Maladie à dépôts de chaînes légères d'immunoglobulines (anomalies rénales avec ou sans myélome) - Maladie des chaînes lourdes (maladie des chaînes α, μ, γ, toutes très rares)
Myélome multiple (IgG, IgA, parfois IgD)
Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (IgG, IgA, IgM)

Tableau 2. Principales situations associées à un pic d'immunoglobulines sériques (126).

(Ig : immunoglobuline)

	GMSI	Myélome asymptomatique	Myélome symptomatique
Taux du composant monoclonal	<30g/L	>30g/L (Ig G, Ig A, IgD)	Ig monoclonale détectée dans le sérum et/ou les urines
Plasmocytose médullaire	<10%	≥ 10%	≥ 10%
Atteinte organique*	-	-	+
Diagnostic	3 critères nécessaires	2 critères nécessaires (dont atteinte organique)	3 critères nécessaires

*Atteinte organique	Hypercalcémie	≥ 11.5 mg/100mL
	Insuffisance rénale	Créatininémie > 173 mmol/L
	Anémie	Hémoglobine < 2g/dL par rapport à la normale
		Hémoglobine < 10 g/dL
	Lésions osseuses	Lacunes osseuses
		Ostéoporose ou fracture pathologique

*Tableau 3. Critères diagnostiques définis par le Groupe international
d'Etude du myélome (128).*

5.2. Méthodes d'exploration

La principale méthode d'exploration de l'IM repose sur l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) permettant de séparer les protéines du sérum en fonction de leur charge électrique sur gel fin d'agarose. Sur un tracé normal, 5 zones se distinguent correspondant à l'albumine, aux α_1 , α_2 , β et γ -globulines. Lors d'une IM, il existe un pic étroit caractéristique,

migrant en β ou plus fréquemment en γ , représentant toutes les Ig identiques sécrétées par le clone lymphocytaire B. L'EPS peut être normale si l'IM est à une faible concentration ou peut montrer une hypogammaglobulinémie (myélome à chaînes légères).

L'IM doit être confirmée et caractérisée par une immunofixation, remplaçant progressivement l'immuno-électrophorèse en raison de son automatisation. L'IM peut être une molécule d'Ig entière (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE), une chaîne légère (kappa, lambda) ou plus rarement une chaîne lourde d'Ig.

Le dosage des Ig polyclonales résiduelles par néphélémétrie permet d'évaluer le risque infectieux ($<3\text{g/L}$). Dans le myélome, il existe une répression de la synthèse des Ig polyclonales résiduelles.

L'électrophorèse des protéines urinaires et l'immunofixation permettent de rechercher l'IM dans les urines. Le dosage des chaînes légères libres monoclonales est réalisé dans le sérum et dans les urines (protéinurie de Bence Jones) (130).

5.3. Gammapathie monoclonale de signification indéterminée

5.3.1. Critères diagnostiques

La GMSI est définie comme une IM sans aucun signe clinique ou biologique de myélome, de maladie de Waldenström, d'amylose, d'une autre hémopathie maligne et après exclusion de toutes les autres causes de gammapathies monoclonales. Les critères diagnostiques, regroupés dans le *tableau 2*, sont :

- Taux du composant monoclonal inférieur à 30 g/L (quel que soit le type d'immunoglobuline),
- Plasmocytose médullaire inférieure à 10%,
- Absence d'atteinte organique
- Suivi évolutif supérieur à 1 an avec stabilité quantitative du composant monoclonal.

5.3.2. Epidémiologie

La fréquence des GMSI dans la population générale est estimée à 3, 2% chez les plus de 50 ans et 5, 3% après 70 ans (127). L'évolution d'une GMSI vers un myélome multiple ou une autre lymphoprolifération maligne est de l'ordre de 1% par an (130). La répartition des différentes classes d'immunoglobulines est la suivante : IgG, 55 à 65% ; IgA 10 à 15% ; IgM

15 à 20 % ; 2 pics, 5%. L'isotype est κ dans environ 2 tiers des cas et λ dans un tiers des cas, indépendamment de la nature de la chaîne lourde (126). Les facteurs prédictifs de l'évolution maligne sont le taux du composant monoclonal et l'isotype de la chaîne lourde (risque majoré en cas d'IM IgA ou IgM), l'augmentation du taux du composant monoclonal au cours des premières années du suivi, la plasmocytose médullaire et le taux de plasmocytes médullaires anormaux, le dosage des chaînes légères libres sériques, une aneuploïdie et la présence d'une plasmocytose circulante (131). Compte tenu du caractère asymptomatique des GMSI, il est difficile d'estimer la fréquence des myélomes post-GMSI. Dans une étude rétrospective portant sur 1027 patients suivis pour un myélome à la *Mayo Clinic*, Kyle et al. (132) ont trouvé 210 patients (20%) dont la maladie était précédée d'une GMSI.

5.3.3. Diagnostic et prise en charge

Les GMSI constituent un diagnostic d'exclusion après avoir éliminé les autres pathologies associées à un pic monoclonal (*tableau 2*). Le bilan minimal comporte, en l'absence de point d'appel clinique spontané, des radiographies du crâne de profil, du rachis de face et de profil, du bassin de face et du gril costal prenant les extrémités humérales et permettent d'éliminer un myélome indolent ou un plasmocytome solitaire osseux. Le myélogramme permet de s'assurer de l'absence de plasmocytose médullaire supérieure à 10% et d'atypies majeures. Les explorations biologiques comportent, en plus des examens protéiques sanguin et urinaire, au minimum un hémogramme, un dosage des lactico-déshydrogénases, de la β 2-microglobuline, une créatininémie, un ionogramme, une protéine C-réactive, voire une recherche de cryoglobulinémie. Un examen soigneux est préconisé à la recherche de stigmates d'amylose systémique, de signes évocateurs d'une infection ou d'une tumeur profonde, d'une maladie auto-immune, d'une affection hépatique ou rénale, complété au moindre doute par des explorations dirigées (126).

Dans les GMSI, aucun traitement n'est justifié, sauf dans les cas où l'IM est responsable par elle-même de manifestations pathologiques (cryoglobulinémie, neuropathie...).

Un suivi régulier et prolongé est en revanche indispensable, compte tenu de la persistance d'un risque évolutif avec le temps. Il est semestriel puis annuel si le composant monoclonal est stable et repose sur un examen clinique et un bilan biologique (hémogramme, calcémie, créatininémie, EPS, protéinurie des 24 heures). L'identification de facteurs prédictifs de l'évolution maligne permet d'adapter le suivi au risque individuel (126,130).

5.4. Gammopathies monoclonales et manifestations cutanées

L'association de certains signes cutanés avec la présence d'une immunoglobuline monoclonale ou d'un produit dérivé d'une Ig (chaînes légères, lourdes, amylose) a été démontrée.

Il peut s'agir d'une infiltration cutanée par les cellules lymphoplasmocytaires comme c'est le cas des plasmocytomes, des localisations cutanées rares au cours du myélome et de la maladie de Waldenström. Les lésions cutanées peuvent être liées d'une part à des dépôts extravasculaires d'immunoglobulines, caractérisés par une macroglobulinodermie (papules rosées de surcharge) dans la maladie de Waldenström, par des spicules du nez dans le myélome à IgG ou à des fragments d'immunoglobulines comme dans l'amylose (purpura, papules cireuses, macroglossie).

Elles peuvent être liées à des dépôts intravasculaires d'Ig comme au cours des cryoglobulinémies (purpura vasculaire, nécrose des extrémités, troubles vasomoteurs tels qu'un Raynaud, un livédo, une urticaire au froid, une cyanose des extrémités).

Les troubles cutanés peuvent être la conséquence de l'activité biologique de l'Ig comme dans les xanthomes plans normolipémiques associés au myélome par activité anti-LDL de l'IM. Enfin, une sécrétion anormale de cytokines dans le syndrome POEMS (*Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein and Skin changes*) peut être responsable d'une éruption d'angiomes gloméruloïdes, d'hyperpigmentation, de sclérose cutanée, d'hypertrichose, de leuconychies ou d'un Raynaud. Dans le syndrome AESOP (*Adenopathy and Extensive Skin patch Overlying Plasmacytoma*), il s'agit d'une macule érythémateuse d'extension lentement centrifuge et le syndrome de Schnitzler est caractérisé par une urticaire. Dans certaines dermatoses associées à une IM, les mécanismes pathogéniques ne sont pas clairement connus (CLA, syndrome de fuite capillaire, xanthogranulomes nécrobiotiques...) (133).

5.5. Revue de la littérature des cutis laxa acquises associées à une gammopathie monoclonale

Nous rapportons, dans le *tableau 4*, l'ensemble des observations de CLA associées à une gammopathie monoclonale rapportées dans la littérature jusqu'à ce jour. A notre

connaissance, 12 cas de myélomes multiples et 5 cas de GMSI ont été décrits. Quelques cas de maladies à dépôts de chaînes légères ou de chaînes lourdes sont également rapportés.

Parmi ces cas, la durée d'évolution de la CL oscillait entre quelques mois à 5 ans avant le diagnostic de la gammapathie monoclonale lors du bilan initial des troubles cutanés. Dans deux observations, la CL apparaissait 4 à 5 ans après la découverte du myélome multiple (103) et de la maladie des chaînes lourdes (69). Sept sujets avaient un antécédent d'éruption cutanée (urticaire, papules érythémateuses, dermatite granulomateuse interstitielle) (41,50,101,105,134) ou d'œdème et eczéma du visage (47,49,62). Chez deux patients (47,62), la CL était apparue 8 à 9 ans avant la découverte du myélome.

Dans les observations de CLA associées à une GMSI, la gammapathie monoclonale était de découverte fortuite lors du bilan initial des anomalies cutanées, qui précédaient le diagnostic de quelques mois (32,68,72,80,134). Quatre patients avaient une atteinte cutanée généralisée, parfois compliquée de manifestations viscérales, et associée à une immunoglobuline monoclonale de type IgG λ (32,68,80,134). Chez deux d'entre eux, la présence de dépôts d'immunoglobulines IgG ou de compléments C1q, C3 accolés aux fibres élastiques était constatée en immunofluorescence directe (68,80). Nikko et al. (68) observaient des images d'élastophagocytose par des histiocytes autour de ces dépôts. Le cinquième cas était particulier compte tenu du caractère localisé de la cutis laxa aux pulpes digitales et de son association à une amylose cutanée (72). Les fibres élastiques n'avaient pas pu être évaluées à l'examen histologique en raison de l'importance des dépôts de chaînes légères amyloïdes. Par ailleurs, il s'agissait de la seule observation notant une amélioration de l'état cutané après traitement de l'amylose.

Parmi les maladies des chaînes légères ou lourdes, l'examen en IFD trouvait systématiquement des dépôts de fragments d'Ig sur les fibres élastiques.

Tableau 4. Revue de la littérature des cutis laxa acquises associées à une gammapathie monoclonale

Sources	Sexe/ âge	Clinique	Associations	Biopsie cutanée	Biologie	Myélogramme	Traitement / évolution
Nikko et al. (68) 1996	F/40	CL généralisée Respect du visage		FE fragmentées Infiltrat inflammatoire Cellules géantes IFD : dépôts d'IgG sur les FE	EPS/IF : IM IgGλ (20g/L) Protéinurie non significative	< 10% de plasmocytes GMSI confirmée	Non discutés
Krajnc et al. (80) 1996	H/49	Cl généralisée Emphysème pulmonaire Hernies inguinales Diverticules œsophagiens		Raréfaction des FE IFD : dépôts IgGλ, compléments C1q et C3	EPS/IF : IM IgGλ Protéinurie non significative	< 10% de plasmocytes GMSI confirmée	Non discutés
Dicker et al. (72) 2002	F/59	CL localisée sur la pulpe des doigts	Macroglossie Hypothyroïdie Canal carpien bilatéral	Biopsie d'un index Dépôts amyloïdes dermiques, FE non visibles	EPS : IM sans précision EPU : protéinurie de Bence Jones	Dyscrasie plasmocytaire Amylose et GMSI	Cyclophosphamide, vincristine, adriamycine et methylprédnisolone greffe autologue de CSH. Amélioration CL/macroglossie.
Fuioaga Savescu L (32) 2003	M/40	CL généralisée Emphysème pulmonaire Hernie inguinale		Fragmentation des FE IFD : négative	EPS/IF : IM IgGλ (13g/L) Pas de protéinurie	4% de plasmocytes GMSI confirmée	Progression de l'emphysème pulmonaire et de la CL Thalidomide
Silveria L et al. (134) 2013	M/29	CL généralisée	Dermatite granulomateuse interstitielle	Raréfaction des FE, élastophagocytose	EPS/IF : IM IgGλ	7% de plasmocytes GMSI confirmée	Non discutés
Scott et al. (47) 1976	F/44	CL visage, cou, abdomen, aisselles, poignets Diverticules coliques, vésicaux Prolapsus rectal	Réaction d'hypersensibilité à une pénicilline (<u>œdème face, cou</u>)	FE dermiques fragmentées IFD négative	EPS/IF : IM IgG EPU/IF : IgG, chaînes légères κ	58% de plasmocytes immatures Myélome confirmé	Non discutés

Sources	Sexe/ âge	Clinique	Associations	Biopsie cutanée	Biologie	Myélogramme	Traitement / évolution
Cho et al. (62) 1980	F/46	CL visage, cou, tronc, extrémités Emphysème pulmonaire/HTAP Prolapsus vaginal/rectal Hernie hiatale	Réaction d'hypersensibilité aux pénicillines (<u>œdème face, cou</u>) <u>Eczéma du visage</u>	FE dermiques fragmentées IFD : dépôts IgG sur les FE	EPS/IF : IM IgGκ EPU/IF : IgG, chaînes légères κ	58% de plasmocytes Myélome confirmé	Prednisone- melphalan- cyclophosphamide Décès à 18 mois
Ting et al. (49) 1984	F/45	CL généralisée Emphysème pulmonaire Prolapsus rectal/vaginal	<u>Episodes d'œdèmes des paupières</u>	FE absentes ou fragmentées IFD : négative	EPS : IM sans précision	57% de plasmocytes Myélome confirmé	Non discutés
Yoneda et al. (71) 1990	M/71	CL localisée (pulpes des pouces)	Douleurs lombaires Sciatalgies	Biopsie d'un pouce FE fragmentées, réduites Dépôts amyloïdes	EPS/IF : IM IgGκ EPU/IF : chaînes légères κ	Nombreux plasmocytes immatures Myélome confirmé et amylose	Cyclophosphamide Baisse du taux d'IgG κ sérique/urinaire Stabilité de la CL
Yoneda et al. (71) 1990	M/62	CL localisée (pulpes des doigts et plantaires)	Hépatomégalie Ostéolyse (fémurs) Ostéoporose Insuffisance rénale Hypercalcémie	Biopsie d'un pouce FE fragmentées, réduites Dépôts amyloïdes	EPS/IF : IM IgGλ EPU/IF : chaînes légères λ	Nombreux plasmocytes immatures Myélome confirmé et amylose (rénale, hépatique, intestinale)	Prednisone- cyclophosphamide Baisse du taux IgG λ sérique/urinaire Progression de la CL. Décès
McCarthy et al. (33) 1996	M/62	CL visage, cou, tronc, extrémités	Lésions lytiques vertébrales	FE dermiques fragmentées IFD : négative	EPS/IF : IM IgGκ	60% de plasmocytes Myélome confirmé	Prednisone-melphalan puis dexaméthasone- vincristine- doxorubicine. Baisse des taux d'Ig sériques. Progression de la CL.

Sources	Sexe/ âge	Clinique	Associations	Biopsie cutanée	Biologie	Myélogramme	Traitement / évolution
Gupta et al. (103) 2002	F/62	CL visage, cou, tronc (apparue 5 ans après le diagnostic du myélome)		Réduction du nombre de FE	EPS/IF : IM IgGκ EPU/IF : chaînes légères κ	40% plasmocytes Myélome confirmé	Prédnisone, melphalan, doxorubicine, cyclophosphamide, prednisone, interféron, thalidomide. Progression du myélome et de la CL
Frémont et al. (95) 2007	F/59	CL généralisée Emphysème pulmonaire Trachéomalacie Cystocèle, hernies digestives		Raréfaction des FE Infiltrat inflammatoire IFD : discrets dépôts d'IgGλ sur les FE	EPS/IF : IM IgGλ (14g/L) Protéinurie non significative	10% de plasmocytes Myélome confirmé	Thalidomide Lifting cervico-facial
Appiah et al. (73) 2008	F/64	CL aisselles, cuisses, visage, doigts		Dépôts amyloïdes, raréfaction et agglutination des FE	EPS/EPU : bande homogène dans les γ- globulines IF : chaînes légères κ	20-30% de plasmocytes et dépôts amyloïdes Myélome / amylose	Non discutés
Turner et al. (41) 2009	M/29	CL visage, cou, tronc, extrémités	<u>Urticaire</u> (vasculite leucocytoclasique) Glomérulonéphrite membrano- proliférative (dépôts IgA)	Réduction du nombre de FE Infiltrat inflammatoire périvasculaire	EPS/IF : IM IgAλ Protéinurie	Myélome à IgA	Methylprednisolone- cyclophosphamide Urticaire persistant Hémodialyse et décès
New et al. (50) 2011	M/48	CL généralisée (apparue 4 ans après le diagnostic de plasmocytome ganglionnaire axillaire gauche)	<u>Papules</u> <u>érythémateuses bas du</u> <u>dos/fesses</u> Lésions lytiques crâne- costales	Réduction du nombre des FE Elastophagocytose	EPS/IF : IM IgGλ-IgM	10% de plasmocytes Myélome multiple biphénotypique IgGλ-IgAκ	Lenalidomide- dexaméthasone Progression de la CL
Kim et al. (67) 2011	F/55	CL visage, cou, membres inférieurs	Lupus érythémateux systémique Glomérulonéphrite (dépôts IgGκ)	Raréfaction des FE	EPS/IF : IM IgGκ	10% de plasmocytes Myélome confirmé, maladie des chaînes légères	Lenalidomide- dexaméthasone Puis bortezomide- dexaméthasone

Sources	Sexe/ âge	Clinique	Associations	Biopsie cutanée	Biologie	Myélogramme	Traitement / évolution
Tan et al. (69) 2003	M/50	CL visage, cou, tronc, extrémités	Glomérulonéphrite avec dépôts d'IgG sur la membrane basale glomérulaire	Raréfaction des FE IFD : dépôts d'IgG autour des FE, dans la paroi des vaisseaux dermiques	EPS/IF : IM IgG	Pas d'atteinte médullaire Maladie des dépôts des chaînes lourdes	Prednisone et cyclophosphamide Complications : emphysème pulmonaire, neuropathie
Harrington et al. (101) 2008	F/38	CL visage, tronc, extrémité	<u>Urticaire</u> Insuffisance rénale et cardiaque (dépôts d'IgG cœur-rein)	Réduction des FE Elastophagocytose IFD : Dépôts d'IgG sur FE dermiques	EPS normale	Non fait Maladie des chaînes lourdes	Lenalidomide puis dexaméthasone et bortezomib
Fernández et al. (102) 2009	M/52	CL visage, cou, tronc	Glomérulonéphrite (dépôts d'IgG)	Raréfaction des fibres élastiques IFD : dépôts d'IgG sur les FE	EPS/IF : IM IgG	Maladie des chaînes lourdes	Greffe autologue de CSH puis dexaméthasone- bortezomib Hémorragie alvéolaire Stabilité de la CL
Maruani et al. (66) 2010	M/34	CL généralisée	Insuffisance rénale (dépôts de chaînes λ) Neuropathie	Fragmentation de FE IFD : chaînes légères λ sur les FE	EPS/IF : IM IgG λ Chaînes légères λ sériques/urinaires	< 5% de plasmocytes Maladie des chaînes légères	Non discutés
Urbanski et al. (105) 2012	H/52	CL visage, cou, tronc	<u>Episodes d'éruptions papuleuses</u> Cryoglobuline type II Glomérulosclérose nodulaire	Disparition des FE Granulomes élastophagiques	EPS/IF : IM IgG λ	Plasmocytose excessive à prédominance λ Maladie des chaînes légères	Mutation du gène <i>ELN</i>

Légende. F : femme, H : homme, CL : cutis laxa, FE : fibres élastiques, EPS : électrophorèse des protéines sériques, IF : immunofixation, EPU : électrophorèse des protéines urinaires, IM : immunoglobuline monoclonale, Ig : immunoglobuline, IFD : immunofluorescence directe, HTAP : hypertension artérielle pulmonaire, CSH : cellules souches hématopoïétique.

6. DISCUSSION

Cette observation constitue un cas typique mais rare de cutis laxa généralisée acquise. Son originalité repose sur l'association à une gammapathie monoclonale de signification indéterminée, découverte lors du bilan initial et suggérant sa possible implication dans l'apparition de l'élastolyse.

Comme dans la majorité des cas décrits, l'âge de début de la CL se situe au pic de fréquence entre 40 et 50 ans. Aucun antécédent familial identique n'est retrouvé confortant le caractère acquis de l'élastolyse. Les caractéristiques morphologiques et topographiques de la laxité cutanée chez notre patient sont conformes aux précédentes observations. La perte d'élasticité débute sur le visage, comme dans la plupart des observations rapportées dans la littérature, avec une atteinte caractéristique et marquée des sillons nasogéniens, des commissures labiales et du cou. L'extension des lésions est typique dans le sens céphalo-caudal et sans atteinte des extrémités distales (61,64–66).

L'ensemble des explorations, à la recherche de complications viscérales, a révélé une atteinte pulmonaire à type de syndrome obstructif dans le cadre d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive débutante. L'existence d'un emphysème pulmonaire est confortée par les résultats des EFR et la distension thoracique radiologique. Paradoxalement, le scanner ne montre pas de dégénérescence emphysémateuse. Il est difficile de préjuger de l'origine de la distension thoracique dans notre observation, qui pourrait être liée à une bronchite chronique obstructive post-tabagique ou secondaire à la CL, étant donnée le caractère débutant de l'atteinte et les antécédents d'intoxication tabagique. L'emphysème pulmonaire est fréquemment rapporté associé aux CLA généralisées (81). Parmi les arguments en faveur de cette 2^{ème} hypothèse, nous retenons les symptômes à type de toux et dyspnée d'apparition concomitante aux anomalies cutanées, l'absence d'amélioration clinique et fonctionnelle malgré un traitement par bronchodilatateur et un sevrage tabagique. Aucune autre atteinte viscérale n'était décelée. Cependant, le patient n'avait pas eu d'exploration endoscopique digestive ou d'examen urinaire à la recherche de diverticules du tractus digestif et vésical.

L'histologie cutanée est caractéristique, montrant à la fois une importante raréfaction du tissu élastique, et des anomalies morphologiques des fibres élastiques qui sont raccourcies, fragmentées et hétérogènes. Comme dans de nombreux cas de CL, on observe un discret infiltrat inflammatoire lymphocytaire périvasculaire (26). Il n'est pas visualisé d'anomalies des fibres de collagène ni de grandes cellules vacuolisées avec images d'élastophagocytose, comme c'est le cas dans certaines observations.

Une des particularités de notre observation est la découverte concomitante d'une gammapathie monoclonale de signification indéterminée. A notre connaissance, il s'agit de la 6^{ème} observation de CLA associée à une GMSI (32,68,72,80,134). Cette association ne semble pas fortuite étant donnée la fréquence des cas de CLA rapportées dans la littérature avec une gammapathie monoclonale par rapport aux autres pathologies. L'âge de notre patient et des 5 autres cas, lors du diagnostic de GMSI, est jeune par rapport à la fréquence des GMSI dans la population générale, survenant surtout après 50 ans (127). L'ensemble des critères diagnostiques, permettant d'affirmer la présence d'une GMSI et d'éliminer formellement un myélome multiple, sont remplis (128). L'examen clinique et les explorations biologiques écartent une autre étiologie à la gammapathie monoclonale.

Notre cas est comparable aux autres observations de CLA associées à une GMSI, avec une atteinte cutanée diffuse et une complication viscérale à type d'emphysème pulmonaire. Le composant monoclonal est également une IgG de type lambda. En revanche, l'examen histologique n'a pas mis en évidence de dépôts d'Ig sur les fibres élastiques. Comme dans la majorité des observations, l'évolution est marquée par la progression des lésions cutanées et viscérales.

Les hypothèses physiopathologiques, chez notre patient, méritent d'être abordées. Un rôle direct de l'IM dans l'apparition de la CL n'a pas été clairement établi. New et al. (50) appuient la théorie d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire déclenchée par le dépôt des immunoglobulines sur les fibres élastiques entraînant leur destruction par phagocytose. Cependant, la présence de ces dépôts n'est pas systématique. L'immunofluorescence directe (IFD) était négative dans un des cas de GMSI (32) et 3 cas de myélomes multiples (33,47,49) sur les 5 observations rapportées avec une IFD (*tableau 4*). En outre, il semble difficile de déterminer si les dépôts immuns sont l'événement primaire ou une réponse normale visant à réparer le tissu endommagé. Chez notre patient, l'absence de dépôt suggère un autre mécanisme pathogénique.

Contrairement à la moitié des cas de CLA généralisées, la CL n'a pas été précédée d'une dermatose inflammatoire. En revanche, un discret infiltrat inflammatoire dermique périvasculaire à prédominance lymphocytaire est observé en microscopie optique, sans image de grandes cellules vacuolisées ni de phagocytose. Cet infiltrat inflammatoire pourrait être réactionnel aux anomalies des fibres élastiques.

Par ailleurs, la concentration sérique en alpha-1 antitrypsine, inhibiteur de l'activité des élastases, est normale chez notre sujet. La présence d'une anomalie de la LOX, enzyme cuivre dépendante, semble peu probable étant donné l'absence de déficit en cuivre sérique.

Récemment, la réalisation de cultures de fibroblastes provenant de lésions de CLA a permis d'apporter des arguments dans la compréhension de la pathogénie de cette maladie. En effet, les fibroblastes humains mis en culture synthétisent de la tropoélastine. Outre le sang périphérique, il est possible d'isoler l'ADN génomique des fibroblastes dermiques et de déterminer l'expression, tant qualitative que quantitative, du gène dont dépend la synthèse de l'élastine et d'autres protéines structurales.

Ces techniques ont permis la découverte récente d'anomalies génétiques portant sur le gène *ELN* chez deux patients atteints de CLA généralisée. Urbanski et al. (105) décrivent un cas de CLA associée à une gammapathie monoclonale, compliquée d'une atteinte glomérulaire dans le cadre d'une maladie des chaînes légères, chez un patient porteur d'une mutation du gène *ELN* et aux antécédents d'éruptions papuleuses. Hu et al. (90) rapportent chez un garçon de 12 ans, ayant eu une urticaire liée à une toxocarose l'année précédant le début de l'élastolyse cutanée, la présence d'une mutation sur chacun des gènes *ELN* et *FBLN5*, héritées des deux parents phénotypiquement sains. Seule cette dernière observation a fait l'objet d'une analyse génétique sur l'ADN génomique chez les ascendants, et a mis en évidence une mutation germinale risquant d'être transmise aux descendants du patient.

Dans certaines formes héréditaires, le rôle des mutations du gène *ELN* dans la survenue de la cutis laxa est déjà bien établi (113,114).

Dans les formes acquises, la mutation du gène *ELN* serait responsable d'anomalies dans l'assemblage des fibres élastiques et d'une susceptibilité accrue aux élastases des polynucléaires neutrophiles et des macrophages (90).

Cette anomalie génétique pourrait sans doute constituer un terrain favorisant le développement de la CLA dans certaines conditions inflammatoires. La fréquence des

pathologies inflammatoires, précédent ou accompagnant la plupart des CLA, conforte cette hypothèse. Actuellement, une mutation du gène de l'élastine n'a été retrouvée que chez deux patients sur les trois ayant bénéficié d'une analyse génétique (90,105,106). Dans notre observation, l'identification de mutations du gène *ELN* est actuellement en cours.

Ces récentes découvertes soulignent l'importance des analyses génétiques moléculaires, chez les patients souffrant de CLA, afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette maladie.

Enfin, la recherche d'une gammapathie monoclonale lors de la découverte d'une CLA est essentielle, en vue du diagnostic précoce de myélome multiple permettant d'améliorer la survie globale des patients. Dans la majorité des cas, la gammapathie monoclonale a été révélée lors du bilan de l'élastolyse cutanée. De plus, la surveillance d'une GMSI est indispensable compte tenu du risque d'évolution vers une lymphoprolifération maligne. Nous proposons un exemple de bilan paraclinique initial lors du diagnostic de CLA, à la recherche des pathologies les plus fréquemment associées et des complications viscérales (*tableau 5*).

BIOLOGIE

- NFP
- Fonction hépato-rénale
- CRP-VS
- Electrophorèse des protéines sériques, immunofixation, dosage pondéral des immunoglobulines
- Calcémie ionisée, lactico-déshydrogénase, β -2 microglobuline
- Anticorps anti-nucléaires, anti-antigènes nucléaires solubles, anti-endomysium et transglutaminase, facteur rhumatoïdes
- Cuivre sérique
- Alpha-1 antitrypsine sérique
- Enzyme de conversion de l'angiotensine
- Sérologie *Borrelia Burgdorferi*
- Protéinurie des 24 heures avec immunofixation (protéinurie de Bence Jones)
- +/- Prélèvement sanguin pour étude génétique (avec consentement écrit)

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- Biopsie cutanée : microscopie optique avec coloration de Weigert, rouge Congo et microscopie électronique +/- immunofluorescence directe et culture de fibroblastes (avec consentement écrit)
- Bilans des complications :
 - o ECG, échographie cardiaque
 - o Radiographie pulmonaire, scanner thoracique, explorations fonctionnelles respiratoires avec DLCO
 - o Endoscopies digestives
 - o Examen gynécologique
 - o +/- Urographie intraveineuse, cystoscopie

Tableau 5. Proposition de bilan initial d'une cutis laxa acquise

7. CONCLUSION

Notre observation souligne l'intérêt de la recherche d'une gammapathie monoclonale lors du diagnostic de CLA afin de ne pas méconnaître une affection hématologique sous-jacente. Elle met en exergue l'importance des manifestations cutanées et du rôle du dermatologue dans la découverte de pathologies systémiques parfois graves.

Une revue de la littérature aura permis d'appréhender les difficultés de compréhension des mécanismes physiopathologiques de la CLA. Les récentes découvertes moléculaires permettent d'ouvrir la voie de la recherche génétique et d'élargir nos connaissances de la pathogénie de cette maladie. Ces données soulèvent l'hypothèse d'un terrain génétique prédisposant, lié à une mutation du gène de l'élastine, favorisant le développement de la CLA dans certaines conditions inflammatoires. Ces études nous ont mené à réaliser, chez notre patient, une analyse mutationnelle sur le gène de l'élastine qui est actuellement en cours.

D'autre part, la prise en charge d'un patient atteint de cutis laxa acquise doit être pluridisciplinaire. L'évolution et le pronostic restent influencés par les complications viscérales et les pathologies associées, sans qu'aucun traitement n'ait à ce jour fait preuve d'efficacité.

8. BIBLIOGRAPHIE

1. Cribier B, Grosshans E. Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie. 2002;98-085-A-10.
2. Beylot C, Martin L. Maladies héréditaires du collagène et du tissu élastique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie. 98-770-A-10, 2007.
3. Zafio M, Olsen D, Uitto J. Skin aging: lessons from cutis laxa and elastoderma. *Cutis*. 1989;43:437-44.
4. Berk DR, Bentley DD, Bayliss SJ, Lind A, Urban Z. Cutis laxa: a review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012;66:842-59.
5. Wagenseil JE, Mecham RP. Vascular extracellular matrix and arterial mechanics. *Physiol. Rev.* 2009;89:957-89.
6. Kissin EY, Lemaire R, Korn JH, Lafyatis R. Transforming growth factor beta induces fibroblast fibrillin-1 matrix formation. *Arthritis Rheum.* 2002;46:3000-9.
7. Kielty CM, Sherratt MJ, Shuttleworth CA. Elastic fibres. *J. Cell. Sci.* 2002;115:2817-28.
8. Trask TM, Trask BC, Ritty TM, Abrams WR, Rosenbloom J, Mecham RP. Interaction of tropoelastin with the amino-terminal domains of fibrillin-1 and fibrillin-2 suggests a role for the fibrillins in elastic fiber assembly. *J. Biol. Chem.* 2000;275:24400-6.
9. Cleary E, Gibson M. Elastic tissue, elastin and elastin associated microfibrils. *Extracellular Matrix*. 2009;2:95-141.
10. Swee MH, Parks WC, Pierce RA. Developmental regulation of elastin production. Expression of tropoelastin pre-mRNA persists after down-regulation of steady-state mRNA levels. *J. Biol. Chem.* 1995;270:14899-906.
11. Stenmark KR. Cell-, age-, and phenotype-dependent differences in the control of gene expression. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2001;281:762-5.
12. Fazio MJ, Mattei MG, Passage E, Chu ML, Black D, Solomon E, et al. Human elastin gene: new evidence for localization to the long arm of chromosome 7. *Am. J. Hum. Genet.* 1991;48:696-703.
13. Debelle L, Tamburro AM. Elastin: molecular description and function. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1999;31:261-72.
14. Vrhovski B, Weiss AS. Biochemistry of tropoelastin. *Eur. J. Biochem.* 1998;251:1-18.
15. Parks WC. Posttranscriptional regulation of lung elastin production. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1997;17:1-2.
16. Kucich U, Rosenbloom JC, Abrams WR, Rosenbloom J. Transforming growth factor-beta stabilizes elastin mRNA by a pathway requiring active Smads, protein kinase C-delta, and p38. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2002;26:183-8.

17. Hinek A, Rabinovitch M. 67-kD elastin-binding protein is a protective “companion” of extracellular insoluble elastin and intracellular tropoelastin. *J. Cell Biol.* 1994;126:563–74.
18. Hornebeck W, Wallach J. Formation et dégradation des fibres élastiques. EMC (Elsevier Masson, France) Médecine et Longévité. 2009;1:76–82.
19. Hatamochi A, Kuroda K, Shinkai H, Kohma H, Oishi Y, Inoue S. Regulation of matrix metalloproteinase (MMP) expression in cutis laxa fibroblasts: upregulation of MMP-1, MMP-3 and MMP-9 genes but not of the MMP-2 gene. *Br. J. Dermatol.* 1998;138:757–62.
20. Gu W, Liu W, Yang X, Yuan X, Tian Y, Meng R, et al. Cutis laxa: analysis of metalloproteinases and extracellular matrix expression by immunohistochemistry and histochemistry. *Eur J Dermatol.* 2011;21:717–21.
21. Mecham RP, Broekelmann TJ, Fliszar CJ, Shapiro SD, Welgus HG, Senior RM. Elastin degradation by matrix metalloproteinases. Cleavage site specificity and mechanisms of elastolysis. *J. Biol. Chem.* 1997;272:18071–6.
22. Yamauchi Y, Tsuruga E, Nakashima K, Sawa Y, Ishikawa H. Fibulin-4 and -5, but not fibulin-2, are associated with tropoelastin deposition in elastin-producing cell culture. *Acta Histochem Cytochem.* 2010;43:131–8.
23. Choudhury R, McGovern A, Ridley C, Cain SA, Baldwin A, Wang M-C, et al. Differential regulation of elastic fiber formation by fibulin-4 and -5. *J Biol Chem.* 2009;284:24553–67.
24. Hu Q, Loeys BL, Coucke PJ, De Paepe A, Mecham RP, Choi J, et al. Fibulin-5 mutations: mechanisms of impaired elastic fiber formation in recessive cutis laxa. *Hum. Mol. Genet.* 2006;15:3379–86.
25. Huchtagowder V, Sausgruber N, Kim KH, Angle 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.
26. Hashimoto K, Kanzaki T. Cutis laxa. Ultrastructural and biochemical studies. *Arch Dermatol.* 1975;111:861–73.
27. Graf. Oertliche erbliche Erschlaffung der Haut. *Wochenschrift für die gesamte Heilkunde.* 1836;15:225–7.
28. Dubreuilh W. Un cas de dermatolysis généralisée. *Ann. Derm. Syph.* 1887;8:529–31.
29. Ketly L. Ein Fall von eigenartiger Hautveränderung “Chalodermie” (Schlaffhaut). *Arch. Derm. Syph.* 1901;56:107–21.
30. Carney R, Nomland R. Acquired loose skin (chalazoderma): report of case. *Arch. Dermatol.* 1947;56:794–800.
31. Marshall J, Vogelpoel L, Weber H. Primary elastolysis. Report of a case of cutis laxa with emphysema and discussion of some syndromes characterized by elastolysis. *S. Afr. Med. J.* 1960;34:721–7.

32. Fuioaga Savescu L. Cutis laxa acquise et gammapathie monoclonale: revue de la littérature à partir d'un cas clinique. Th Médecine Générale, Rouen. 2005.
33. McCarty MJ, Davidson JM, Cardone JS, Anderson LL. Cutis laxa acquisita associated with multiple myeloma: a case report and review of the literature. *Cutis*. 1996;57:267–70.
34. Wanderer A, Ellis E, Goltz R, Cotton E. Tracheobronchiomegaly and acquired cutis laxa in a child. *Pediatrics*. 1969;44:709–15.
35. Kirkorian M. Cutis laxa et élastolyse diffuse. Th Dermatologie, Lyon. 1980.
36. Delisle BR, Schanne R, Gilbert M. Generalized post-inflammatory cutis laxa associated with lupic panniculitis. *Ann Dermatol Venereol*. 1990;117:841–4.
37. Ozkan S, Fetil E, Günes AT, Bozkurt E, Sahin T, Erkizan V, et al. Cutis laxa acquisita: is there any association with *Borrelia burgdorferi*? *Eur J Dermatol*. 1999;9:561–4.
38. Boulloc A, Godeau G, Zeller J, Wechsler J, Revuz J, Cosnes A. Increased fibroblast elastase activity in acquired cutis laxa. *Dermatology*. 1999;198:346–50.
39. Rongioletti F, Cutolo M, Bondavalli P, Rebora A. Acral localized acquired cutis laxa associated with rheumatoid arthritis. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2002;46:128–30.
40. Mahajan VK, Sharma NL, Garg G. Cutis laxa acquisita associated with cutaneous mastocytosis. *Int. J. Dermatol*. 2006;45:949–51.
41. Turner RB, Haynes HA, Granter SR, Miller DM. Acquired cutis laxa following urticarial vasculitis associated with IgA myeloma. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2009;60:1052–7.
42. Reed WB, Horowitz RE, Beighton P. Acquired cutis laxa. Primary generalized elastolysis. *Arch Dermatol*. 1971;103:661–9.
43. Newton JA, McKee PH, Black MM. Cutis laxa associated with amyloidosis. *Clin. Exp. Dermatol*. 1986;11:87–91.
44. Nanko H, Jepsen LV, Zachariae H, Sogaard H. Acquired cutis laxa (generalized elastolysis): light and electron microscopic studies. *Acta Derm. Venereol*. 1979;59:315–24.
45. Lewis FM, Lewis-Jones S, Gipson M. Acquired cutis laxa with dermatitis herpetiformis and sarcoidosis. *J. Am. Acad. Dermatol*. 1993;29:846–8.
46. Garcia-Patos V, Pujol R, Barnadas M, Perez M, Moreno A, Condomines J, et al. Generalized acquired cutis laxa associated with coeliac disease: evidence of immunoglobulin A deposits on the dermal elastic fibres. *Br. J. Dermatol*. 1996;135:130–4.
47. Scott MA, Kauh YC, Luscombe HA. Acquired cutis laxa associated with multiple myeloma. *Arch Dermatol*. 1976;112:853–5.
48. Kerl H, Burg G, Hashimoto K. Fatal, penicillin-induced, generalized, postinflammatory elastolysis (cutis laxa). *Am J Dermatopathol*. 1983;5:267–76.
49. Ting HC, Foo MH, Wang F. Acquired cutis laxa and multiple myeloma. *Br. J. Dermatol*. 1984;110:363–7.

50. New HD, Callen JP. Generalized acquired cutis laxa associated with multiple myeloma with biphenotypic IgG- λ and IgA- κ gammopathy following treatment of a nodal plasmacytoma. *Arch Dermatol.* 2011;147:323–8.
51. Ben Jemaa H, Chevrier S, Georgieu N, Pailheret JP, Watier E. Post-inflammatory cutis laxa. A case report. *Ann Chir Plast Esthet.* 2002;47:647–50.
52. Jablonska S. Inflammatorische hautveränderungen, die einer cutis laxa vorausgehen. *Hautarzt.* 1966;17:341–6.
53. Lewis PG, Hood AF, Barnett NK, Holbrook KA. Postinflammatory elastolysis and cutis laxa. A case report. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990;22:40–8.
54. Yodomon H, Do Ango-Padonou F. Cutis laxa acquise post-inflammatoire. *Ann. Dermatol. Venereol.* 1990;117:547–8.
55. Verhagen AR, Woerdeman MJ. Post-inflammatory elastolysis and cutis laxa. *Br. J. Dermatol.* 1975;92:183–90.
56. Fontenelle E, Almeida APM, Souza GMA de A. Marshall's syndrome. *An Bras Dermatol.* 2013;88:279–82.
57. Hwang ST, Williams ML, McCalmont TH, Frieden IJ. Sweet's syndrome leading to acquired cutis laxa (Marshall's syndrome) in an infant with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Arch Dermatol.* 1995;131:1175–7.
58. Timmer-De Mik L, Broekhuijsen-Van Henten DM, Oldhoff JM, De Geer DB, Sigurdsson V, Pasmans SGMA. Acquired cutis laxa in childhood Sweet's syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2009;26:358–60.
59. Fornieri C, Quaglino D, Lungarella G, Cavarra E, Tiozzo R, Giro MG, et al. Elastin production and degradation in cutis laxa acquisita. *J Invest Dermatol.* 1994;103:583–8.
60. Lucas A, Bañuls J, Mataix J, Pérez-Crespo M, Jiménez MJ, Botella R, et al. Localized acquired cutis laxa secondary to interstitial granulomatous dermatitis. *Clin. Exp. Dermatol.* 2009;34:102–5.
61. Harris R, Heaphy M, Perry H. Generalized Elastolysis (cutis laxa). *Am. J. Med.* 1978;65:815–22.
62. Cho SY, Maguire RF. Multiple myeloma associated with acquired cutis laxa. *Cutis.* 1980;26:209–11.
63. Melone M. La cutis laxa généralisée acquise: à propos d'une observation. *Th Dermatologie, Nancy.* 1996.
64. Voigtländer V, Arnold ML, Neu P, Anton-Lamprecht I, Jung EG. Cutis laxa acquise avec amyloïdose cutanée et paraprotéïnémie (IgGkappa). *Ann Dermatol Venereol.* 1985;112:779–80.
65. Chun SI, Yoon J. Acquired cutis laxa associated with chronic urticaria. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995;33:896–9.

66. Maruani A, Arbeille B, Machet M-C, Barbet C, Laure B, Martin L, et al. Ultrastructural demonstration of a relationship between acquired cutis laxa and monoclonal gammopathy. *Acta Derm. Venereol.* 2010;90:406–8.
67. Kim DP, Klein PA. Acquired cutis laxa in a 55-year-old female with multiple myeloma and serologic evidence of systemic lupus erythematosus. *Dermatol. Online J.* 2011;17:8.
68. Nikko A, Dunnigan M, Black A, Cockerell CJ. Acquired cutis laxa associated with a plasma cell dyscrasia. *Am J Dermatopathol.* 1996;18:533–7.
69. Tan S, Pon K, Bargman J, Ghazarian D. Generalized cutis laxa associated with heavy chain deposition disease. *J Cutan Med Surg.* 2003;7:390–4.
70. Tsuji T, Imajo Y, Sawabe M, Kuniyuki S, Ishii M, Hamada T, et al. Acquired cutis laxa concomitant with nephrotic syndrome. *Arch Dermatol.* 1987;123:1211–6.
71. Yoneda K, Kanoh T, Nomura S, Ozaki M, Imamura S. Elastolytic cutaneous lesions in myeloma-associated amyloidosis. *Arch Dermatol.* 1990;126:657–60.
72. Dicker TJ, Morton J, Williamson RM, Chick J. Myeloma-associated systemic amyloidosis presenting with acquired digital cutis laxa-like changes. *Australas. J. Dermatol.* 2002;43:144–6.
73. Appiah YE, Onumah N, Wu H, Elenitsas R, James W. Multiple myeloma-associated amyloidosis and acral localized acquired cutis laxa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008;58:32–3.
74. Klein-Lerousseau F, Lacour JP, Perrin C, Bozetto G, Ortonne JP. Syndrome des pulpes digitales “déshabitées”: cutis laxa acquise localisée? *Ann Dermatol Venereol.* 1992;119:939–41.
75. Martín L, Requena L, Yus ES, Furio V, Fariña MC. Acrolocalized acquired cutis laxa. *Br. J. Dermatol.* 1996;134:973–6.
76. Mehta B, Amladi S. Acquired localized cutis laxa of the face: a rare presentation. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:421–3.
77. Riveros CJP, Gavilán MFB, França LFS, Sotto MN, Takahashi MDF. Acquired localized cutis laxa confined to the face: case report and review of the literature. *Int. J. Dermatol.* 2004;43:931–5.
78. Marshall J, Heyl T, Weber H. Post-inflammatory elastolysis and cutis laxa. *S. Afr. Med. J.* 1966;40:1016–22.
79. Kerl H, Burg G, Hashimoto K. Fatal, penicillin induced, generalized, postinflammatory elastolysis (cutis laxa). *Am. J. Dermatopathol.* 1983;5:267–76.
80. Krajnc I, Rems D, Vizjak A, Hödl S. Erworbene generalisierte cutis laxa mit paraproteinaemie (IgG-lambda): immunfluoreszenzstudie, klinischer und histologischer befund mit literaturübersicht. *Hautarzt.* 1996;47:545–9.
81. Sun X-F, Liu Y-H, Xiao Y, Liu T, Zhong X. Emphysema associated with acquired cutis laxa. *Chin. Med. J.* 2013;126:1194.

82. Fornieri C, Quaglino D, Lungarella G, Cavarra E, Tiozzo R, Giro MG, et al. Elastin production and degradation in cutis laxa acquisita. *J. Invest. Dermatol.* 1994;103:583–8.
83. Bettman A. Excessively relaxed skin and the pituitary gland. *Plast. Reconstr. Surg.* 1955;15:489–501.
84. Roussin I, Sheppard MN, Rubens M, Kaddoura S, Pepper J, Mohiaddin RH. Cardiovascular complications of cutis laxa syndrome: successful diagnosis and surgical management. *Circulation.* 2011;124:100–2.
85. Gallas S, Estrade L, Lanoix O, Noudel R, Grange F, Rousseaux P, et al. Multiple intracranial aneurysms associated with cutis laxa syndrome: a report of 2 patients with 8 intracranial aneurysms. *J Radiol.* 2010;91:307–10.
86. Ben Ammar F, Mokni M, Riahi I, Daoud W, Eleuch D, Cherif F, et al. Cutis laxa acquise généralisée associée à une amylose et une gammopathie monoclonale. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2003;130:4S91.
87. Randle HW, Muller S. Generalized elastolysis associated with systemic lupus erythematosus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1983;8:869–73.
88. Samantray S. Cutis laxa. *Postgrad Med.* 1981;69:65–8.
89. Shah B, Sindhur C, James M. Cutis laxa. *Indian. J. Dermatol.* 1968;34:152–7.
90. Hu Q, Reymond J-L, Pinel N, Zabot M-T, Urban Z. Inflammatory destruction of elastic fibers in acquired cutis laxa is associated with missense alleles in the elastin and fibulin-5 genes. *J. Invest. Dermatol.* 2006;126:283–90.
91. Na SY, Choi M, Kim MJ, Lee JH, Cho S. Penicillamine-induced elastosis perforans serpiginosa and cutis laxa in a patient with Wilson's disease. *Ann Dermatol.* 2010;22:468–71.
92. Li S, Zhou S, Wei X, Yang A, Zhang L. Cutis laxa with skeletal muscle and nerve damage. *Int. J. Dermatol.* 2012;51:86–8.
93. Chartier S, Faucher L, Tousignant J, Rochette L. Acquired cutis laxa associated with cutaneous angiocentric T-cell lymphoma. *Int. J. Dermatol.* 1997;36:772–6.
94. Schreiber MM, Tilley JC. Cutis laxa. *Arch Dermatol.* 1961;84:266–72.
95. Frémont G, Kérob D, Prost-Squarcioni C, Lièvre N, Rivet J, Tancrède E, et al. Cutis laxa acquise et myélome : larges cellules vacuolisées dermiques. *Ann Dermatol Venereol.* 2007;134:548–51.
96. Khakoo A, Thompas R, Trompeter R, Duffy P, Price R, Pope F. Congenital cutis laxa and lysyloxidase deficiency. *Clin Genet.* 1997;51:109–14.
97. Goltz RW, Hult AM, Goldfarb M, Gorlin RJ. Cutis laxa. A manifestation of generalized elastolysis. *Arch Dermatol.* 1965;92:373–87.
98. Lebwohl MG, Schwartz E, Jacobs L, Lebwohl M, Sakai L, Fleischmajer R. Abnormalities of fibrillin in acquired cutis laxa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994;30:950–4.

99. Byers PH, Siegel RC, Holbrook KA, Narayanan AS, Bornstein P, Hall JG. X-linked cutis laxa: defective cross-link formation in collagen due to decreased lysyl oxidase activity. *N. Engl. J. Med.* 1980;303:61–5.
100. Lewis KG, Bercovitch L, Dill SW, Robinson-Bostom L. Acquired disorders of elastic tissue: Part II. decreased elastic tissue. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004;51:165–85.
101. Harrington C, Beswick T, Susa J, Pandya A. Acquired cutis laxa associated with heavy chain deposition disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008;59:S99–S101.
102. Fernández de Larrea C, Rovira M, Mascaró JM Jr, Torras A, Solé M, Lloreta J, et al. Generalized cutis laxa and fibrillar glomerulopathy resulting from IgG deposition in IgG-lambda monoclonal gammopathy: pulmonary hemorrhage during stem cell mobilization and complete hematological response with bortezomib and dexamethasone therapy. *Eur. J. Haematol.* 2009;82:154–8.
103. Gupta A, Helm TN. Acquired cutis laxa associated with multiple myeloma. *Cutis.* 2002;69:114–8.
104. Kelleher CM, Silverman EK, Broekelmann T, Litonjua AA, Hernandez M, Sylvia JS, et al. A functional mutation in the terminal exon of elastin in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2005;33:355–62.
105. Urbanski G, Dib M, Simon A, Crou A, Arbeille B, Callewaert B, et al. Cutis laxa associée à une gammopathie monoclonale chez un patient porteur d’une mutation du gène de l’élastine. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2012;10:341.
106. Sun X-K, Chen J-F. No mutation of elastin and fibulin-5 genes in a patient with acquired cutis laxa associated with chronic urticaria. *Br. J. Dermatol.* 2011;164:215–7.
107. Linares A, Zarranz JJ, Rodriguez-Alarcon J, Diaz-Perez JL. Reversible cutis laxa due to maternal D-penicillamine treatment. *Lancet.* 1979;2:43.
108. Berbis P. Vieillissement cutané: aspects anatomophysiologiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie. 2001;98–035–A–10.
109. Banks ND, Redett RJ, Mofid MZ, Manson PN. Cutis laxa: clinical experience and outcomes. *Plast. Reconstr. Surg.* 2003;111:2434–42.
110. Venencie P, Godeau G. Maladies acquises du tissu élastique: anétodermie, élastolyse du derme moyen, blépharochalasis, élastome perforant serpigneux et élastose actinique. EMC (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie. 2006;98–772–A–10.
111. Tamura BM, Lourenço LM, Platt A, Pertel P, Santos LFG, Levites J. Cutis laxa: improvement of facial aesthetics by using botulinum toxin. *Dermatol Surg.* 2004;1518–20.
112. Xue Y, Chen H, Zeng X, Jiang Y, Sun J. Generalized acquired cutis laxa treated with facial plastic surgery. *Eur J Dermatol.* 2011;141–2.
113. Tassabehji M, Metcalfe K, Hurst J, Ashcroft GS, Kielty C, Wilmot 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;7:1021–8.

114. Callewaert B, Renard M, Huchtagowder V, Albrecht B, Hausser I, Blair E, et al. New insights into the pathogenesis of autosomal-dominant cutis laxa with report of five ELN mutations. *Hum. Mutat.* 2011;32:445–55.
115. Morava E, Guillard M, Lefeber DJ, Wevers RA. Autosomal recessive cutis laxa syndrome revisited. *Eur. J. Hum. Genet.* 2009;17:1099–110.
116. Szabo Z, Crepeau M, Mitchell A, Stephan M, Puntel R, Yin Loke K, et al. Aortic aneurismal disease and cutis laxa caused by defect in the elastin gene. *J Med Genet.* 2006;43:255–8.
117. Urban Z, Gao J, Pope FM, Davis EC. Autosomal dominant cutis laxa with severe lung disease: synthesis and matrix deposition of mutant tropoelastin. *J. Invest. Dermatol.* 2005;124:1193–9.
118. Loeys B, Van Maldergem L, Mortier G, Coucke P, Gerniers S, Naeyaert J-M, et al. Homozygosity for a missense mutation in fibulin-5 (FBLN5) results in a severe form of cutis laxa. *Hum. Mol. Genet.* 2002;11:2113–8.
119. Urban Z, Huchtagowder V, Schürmann N, Todorovic V, Zilberberg L, Choi J, et al. Mutations in LTBP4 cause a syndrome of impaired pulmonary, gastrointestinal, genitourinary, musculoskeletal, and dermal development. *Am. J. Hum. Genet.* 2009;85:593–605.
120. Kornak U, Reynders E, Dimopoulou A, van Reeuwijk J, Fischer B, Rajab A, et al. Impaired glycosylation and cutis laxa caused by mutations in the vesicular H⁺-ATPase subunit ATP6V0A2. *Nat. Genet.* 2008;40:32–4.
121. Morava E, Wopereis S, Coucke P, Gillessen-Kaesbach G, Voit T, Smeitink J, et al. Defective protein glycosylation in patients with cutis laxa syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* 2005;13:414–21.
122. Reversade B, Escande-Beillard N, Dimopoulou A, Fischer B, Chng S, Li Y, et al. Mutations in PYCR1 cause cutis laxa with progeroid features. *Nat Genet.* 2009;41:1016–21.
123. Bonneau D, Huret J, Godeau G, Couet D, Putterman M, Tanzer J, et al. Recurrent ctb(7)(q31.3) and a possible laminin involvement in a neonatal cutis laxa with a Marfan phenotype. *Hum Genet.* 1991;87:317–19.
124. Urban Z. The complexity of elastic fiber biogenesis: the paradigm of cutis laxa. *J. Invest. Dermatol.* 2012;132:E12–E14.
125. Callewaert BL, Willaert A, Kerstjens-Frederikse WS, De Backer J, Devriendt K, Albrecht B, et al. Arterial tortuosity syndrome: clinical and molecular findings in 12 newly identified families. *Hum. Mutat.* 2008;29:150–8.
126. Ifrah N, Zandecki M. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée. *Rev. Prat.* 2006;56:18–24.
127. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Engl. J. Med.* 2006;354:1362–9.

128. Kyle R, Rajkumar S. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23:3–9.
129. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol*. 2013;88:225–35.
130. Decaux O, Avet-Loiseau H, Grosbois B. Facteurs pronostiques des gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Hématologie*. 2008;14:196–206.
131. Agarwal A, Ghobrial IM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: a review of the current understanding of epidemiology, biology, risk stratification, and management of myeloma precursor disease. *Clin Cancer Res*. 2013;19:985–94.
132. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc*. 2003;78:21–33.
133. Lipsker D. Paraprotéinémies, in *Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections apparentées*, D. Bessis. Springer (Paris). 2007.
134. Silveria L, Torres I, Salvino MA, Follador I, Bittencourt AL. Acquired cutis laxa with an interstitial granulomatous reaction associated with IgG lambda monoclonal gammopathy. *Am J Dermatopathol*. 2013;35:e67–71.

VU

NANCY, le **27 mai 2013**

Le Président de Thèse

Professeur J.L. SCHMUTZ

NANCY, le **30 mai 2013**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6466

NANCY, le **10 juin 2013**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur P. MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La cutis laxa est une affection rare, congénitale ou acquise, caractérisée par une perte d'élasticité et un relâchement cutané secondaire à des altérations du tissu élastique. La cutis laxa acquise (CLA), apparaît tardivement dans la vie, et peut s'accompagner de manifestations viscérales parfois sévères. Le diagnostic est basé sur l'examen clinique et histologique avec étude en microscopie électronique montrant des fibres élastiques rares ou absentes. Les causes de CLA sont variées mais sa physiopathologie reste obscure. La CLA peut survenir suite à une dermatose inflammatoire ou dans un contexte de maladie systémique. Quelques cas de CLA associées à une gammapathie bénigne ou maligne ont été rapportés supposant un possible lien de cause à effet. Récemment, la présence d'une mutation portant sur les gènes codant l'élastine et la fibuline-5 a été découverte chez deux patients atteints de CLA, dont l'un avait une gammapathie monoclonale. Ces anomalies génétiques pourraient constituer un terrain prédisposant le développement de la CLA dans un contexte inflammatoire. Nous rapportons une 6ème observation de CLA associée à une gammapathie monoclonale de signification indéterminée et compliquée d'un emphysème pulmonaire, chez un homme de 42 ans. Cette association, ne semblant pas fortuite et suscitant des interrogations tant sur la plan pathogénique que génétique, nous a conduit à rechercher une mutation du gène de l'élastine, actuellement en cours. La prise en charge des CLA est limitée puisqu'il n'existe aucun traitement à ce jour, et reste basée sur des gestes de corrections esthétiques.

TITRE EN ANGLAIS :

Generalized acquired cutis laxa and monoclonal gammopathy of undetermined significance : a case report.

THÈSE DE MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2013

MOTS CLÉS : Cutis laxa acquise, fibres élastiques, gammapathie monoclonale, gène de l'élastine

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR:

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex