

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 23

**CUTIS LAXA : ETHIOPATHOGENIE
ET MANIFESTATIONS CLINIQUES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Anas ANTAR
Né le 21 Juin 1991 à Salé

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Cutis Laxa – Mutation génétique – Emphysème pulmonaire –
Chirurgie plastique.

JURY

Mr. A. BENTAHILA Professeur de Pédiatrie	PRESIDENT
Mme. F. JABOUIRIK Professeur de Pédiatrie	RAPPORTEUR
Mme. S. EL HAMZAOU Professeur de Microbiologie	} JUGES
Mme. S. TELLAL Professeur de Biochimie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufik DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNABOU Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIK BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdelouhab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila

Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhoussaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERS**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

A mes chers Parents

*Merci pour votre amour, pour tout l'enseignement
que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir
toujours soutenu, pour vos sacrifices, pour l'encouragement
sans limites*

*que vous ne cessiez de m'offrir, pour votre soutien
dans les moments difficiles, pour votre courage et patience...*

*Vos prières n'ont jamais cessé et si je suis à cette étape
de la vie c'est grâce à vos encouragements et vos paroles de soutien.*

*Les mots seuls ne pourraient exprimer tout mon amour ni mon
estime pour vous. Ce travail est le vôtre.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer ni la profondeur de mes
sentiments ni l'amplitude de ma reconnaissance*

*Puisse dieu le tout puissant vous combler de bonne santé et vous
accorder longue vie pleine de bonheur et prospérité.*

Je vous aime mes très chers parents.

A mon frère

L'amour que je te porte est sans égal.

*Je te souhaite une vie pleine de bonheur, Je serai toujours
là pour t'épauler, te conseiller, et pour t'aider.*

*Que Dieu te protège et t'assure une bonne santé
et une heureuse vie.*

A mes très chers grands parents :

mes mots ne sauraient dire l'ampleur de l'amour que je ressens pour vous. Jamais je ne pourrais vous témoigner toute ma reconnaissance.

Vos sacrifices, votre amour inconditionnel, votre générosité m'habiteront à jamais. Je vous dois tout ce que je suis. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.

A mes oncles

Zakaria , abdeljalil, Abdelghafour , abdulah

A mes tantes

NEZHA , Noufissa

A mes oncles

Mahjoub , mustapha , abdeljalil

A

DR Bentouil

Ta présence à mes côtés m'a beaucoup appris...

Tes conseils m'ont toujours guidés...

Je te souhaite tout le bonheur qui puisse exister sur terre...

A

tous les membres de ma famille

maternelle et paternelle

Que ce travail puisse vous exprimer

mon profond attachement, mon amour et mon respect.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite

A MES AMIS:

*Nous voilà arrivés à la fin d'un long et difficile parcours.
Vous étiez plus que des frères et sœurs, toujours présents pour me
soutenir, m'écouter et me gâter, vous m'avez beaucoup aidée, je vous
en serai toujours reconnaissante, je vous dédie ce modeste travail.*

Remerciements



A notre maître et Présidente de thèse
Monsieur Le Professeur BENTAHIL A Abdelali
Chef de Service de Pédiatrie IVHER,

*Vous nous faites le très grand honneur de présider
ce jury de thèse. Nous vous remercions de nous
avoir permis de réaliser ce travail. Vos qualités professionnelles
et votre rigueur sont pour nous des exemples à suivre.*
*Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail,
l'expression de ma très haute considération
et ma profonde gratitude.*

A notre maître et Rapporteur de thèse
Madame Le Professeur JABOUIRIK Fatima
Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie
Pédiatre-HER

*Merci pour vos encouragements, vos conseils et votre investissement
dans ce travail. Votre esprit novateur et votre tempérament
enthousiaste sont sources d'inspiration pour moi.
Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance
et de ma plus grande admiration.
J'ai eu beaucoup de plaisir à travailler sous votre direction
pour la concrétisation de ce travail.*

À notre Maître et Juge de thèse

Professeur S.TELLAL

Professeur de biochimie l'HMIMV de Rabat

*Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous
faites en acceptant de juger notre travail.*

*Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer
notre admiration de votre grande compétence professionnelle
et de votre généreuse sympathie.*

Soyez assurée de notre reconnaissance et notre profond respect.

A notre maître et juge de thèse
Madame le Professeur Sakina EL HAMZAOUI
Professeur de Microbiologie
Chef de Service à l'HMIMV de Rabat

Permettez nous de vous remercier pour avoir
si gentiment accepté de faire partie de nos juges.
En dehors de vos connaissances claires et précises,
dont nous avons bénéficié, vos remarquables qualités
humaines et professionnelles méritent toute admiration
et tout respect.
Veuillez trouver ici le témoignage respectueux
de notre reconnaissance et admiration.

LISTE DES ABREVIATIONS

AA	: Acide aminé.
CL	: Cutis laxa.
CLA	: Cutis laxa acquise.
ARCL	: Cutis laxa autosomique récessive.
ADCL	: Cutis laxa autosomique dominante.
XLCL	: Syndrome du cornet occipital ou cutis laxa liée à l’X.
MACS	: Macrocéphalie-alopécie-cutis laxa-scoliose.
M.F	: Microfibrille .
TE	: Tropo-élastine.
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.
PG	: Protéoglycane.

SOMMAIRE

I. Introduction	1
A.DEFINITION MEDICALE	2
B. GENERALITES	3
II. Historique	5
A. TERMINOLOGIE	6
B. HISTORIQUE	8
III. Histologie du tissu conjonctif	12
A. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE	13
B. RAPPEL HISTOLOGIQUE.....	15
IV. Structure et biosynthese du tissu conjonctif dermique	18
V. Le tissu elastique normal	21
A. REPARATION	22
B -MORPHOLOGIES DANS LE DERME	24
C- BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	27
D- BIOSYNTHESE ET MORPHOGENESE	34
E- DEGRADATION	39
F- L'ELASTICITE DE L'ELASTINE	39
G- LES PROPRIETES BIOMECHANQUES DU DERME	40
VI. Ethiopathologie	44

I. CUTIS LAXA AQUISE.....	45
II – CUTIS LAXA HEREDITAIRE	52
VII. Description Clinique.....	62
I – CUTIS LAXA AQUISE.....	65
II – CUTIS LAXA HEREDITAIRE	77
VIII. Diagnostic différentiel.....	90
IX. Conduite thérapeutique	98
I. CUTIS LAXA ACQUIS.....	99
II – CUTIS LAXA HEREDITAIRE	101
X. Conseil génétique	104
XI. Conclusion	106
XII. Résumé	108
XIII- Bibliographie.....	112



I. Introduction

A.DEFINITION MEDICALE

Cutis laxa est un trouble rare du tissu élastique résultant en lâche, redondant, la peau hypoélastique. Il existe des formes acquises et héréditaires, dont certaines ont des manifestations systémiques importantes. Des études moléculaires récentes ont fourni de nombreuses nouvelles idées sur les causes de la cutis laxa et révélé une plus grande hétérogénéité génétique que précédemment apprécié (144).

L'encyclopédie médico-chirurgicale (116) donne la description suivante :

« Formant des plis flasques, tel un vêtements trop grand, flottant sur le corps, la peau se mobilise facilement sur les plans profonds. Elle est extensible, mais pas hyper élastique, se laissant étirer mais ne revenant pas sur elle-même à un état apparemment normal, comme au cours du syndrome D'EHLER-DANLOS avec lequel cet état a été longtemps confondu. Cette peau n'est pas atrophique mais confère aux malades dès l'enfance, un air de sénilité précoce, caricatural surtout au visage. Les bajoues, les lobes des oreilles étirés, la bosse dorsale médiane du nez et sa pointe pendante, l'allongement de la lèvre supérieur, les paupières tombantes, résultent de l'affaissement des traits et non de véritables rides »

Etymologie

Cutis laxa du latin :

-cutis is (non féminin) : peau, enveloppe, pellicule,écorce

Laxus (adjectif :vaste large étendu qui ne serre pas , détendu ,desserré, lâche , ouvert .

B. GENERALITES

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 désaltérations du tissu élastique. Histologiquement, les fibres élastiques sont diminuées, raccourcies et fragmentées. Plusieurs synonymes désignent cette maladie dans la littérature médicale (élastolyse, chalazodermie, dermatolysie, dermatochalasis) mais le terme cutis laxa reste le plus utilisé.

CL est fréquemment associée à des anomalies systémiques : un emphysème pulmonaire , des diverticules , des hernies , des anomalies vasculaires, ou une hyperlaxité articulaire . dans ce cas, le terme « cutis laxa » n'est que CL symptôme

En effet cette anomalie est le dénominateur commun de plusieurs affections d'étiologies différentes. ainsi, elle s'ajoute à la notion de CL syndrome .

On peut estimer cependant qu'il y a probablement moins de 1000cas dans le monde entier. A ce jour, 5 formes différentes ont pu être identifiées :

- **Cutis Laxa liée à l'X:** Peau laxa, léger retard mental, laxité articulaire, anomalies osseuses (nez busqué, cage thoracique de "pigeon", cage thoracique en entonnoir), problèmes urinaires,

Déficiencia en Lysyl Oxidase

- **Cutis Laxa Autosomale Dominante:** Peau laxa, pendante, manque de fibres élastiques, vieillissement prématuré, emphysème pulmonaire.

- **Cutis Laxa Autosomale Récessive de Type I:**Peau Laxe, emphysème pulmonaire, diverticules au niveau de l'œsophage, du duodénum et de la vessie, articulations laxes et/ou luxées, artères sinueuses, hernies, déficience en LysylOxidase, retard de croissance .

- **Cutis Laxa Autosomale Récessive de Type II:** Peau Laxe, anomalies osseuses, fermeture tardive de la fontanelle, luxation de la hanche, colonne vertébrale incurvée, pieds plats, tendance excessive aux caries dentaires.

- **Cutis Laxa Acquise :**Elle survient soit après un épisode sévère caractérisé par de la fièvre, une inflammation et une importante éruption cutanée (Erythème Multiforme), soit par une maladie auto immunitaire.



II. Historique

A. TERMINOLOGIE

La terminologie de « cutis laxa » est certainement la plus employée, mais ce terme possède de très nombreux synonymes . des auteurs les ont utilisés à tour de rôle , augmentant la confusion et soulignant leur ignorance quant à la physiopathologie de cette affection (tableau 1)

	Auteur	Date	Origine	Signification
• Dermatolysie • Ou dermatolysis	Utilisé par Alibert	1832	Grecque	Peau relâchée
• Chalazodermie • Dermatochalasis • Cutis pendula • Cutis rugositas • Cutis pensilis • Cutis lapsus	Mentionnés par Alibert	1832	Grecque Grecque Latine Latine Latine	Relâchement cutané
• Pachydermocèle • pachydermatocèle	Mott	1854	Grecque	Peau épaisse tumorale
• Géromorphisme cutané	Souques et Charcot	1891	Grecque	Forme vieillarde
• Chalodermie	Von Ketly	1901	Grecque	Peau détendue
• Dermomégalia	Concetti	1913		
• Peau ridée sénile	Variot et Cailliau	1919		
• Chalasis cutis	Siemens et Eindhoven	1942	Latine	
• Dermatomégalie	Ronchesse	1958	Grecque	Peau grande
• Primary elastolysis	Marshall, Vogelpoel weber	1960	Anglaise	
• Generalized elastolysis	Goltz, Hult, Goldford, Gorlin	1965	Anglaise	
• Elastolyse	Wagshall	1972	Grecque	

Tableau : différents termes synonymes de CL rencontrés dans la littérature

Ceci peut s'expliquer aussi par :

- La rareté de la maladie. Déjà, dès le XIXème siècle, chacun des auteurs a donné un nom au cas rapporté.
- Plusieurs dystrophies cutanées étaient confondus avec la cutis laxa dont les plus fréquents sont la cutis hyperlastica ou syndrome d'Ehlers-Danlos, et la neurofibromatose diffuse ou maladie de Reckling-hausen.

La première dénomination remonte à 1832 et une des dernières à 1972. L'atteinte viscérale associée dans les formes diffuse aux manifestations cutanées a fait préférer à certains auteurs le terme d' "élastolyse diffuse".

Il faut dire que contrairement à tous les autres termes synonymes, celui de "cutis laxa" signifiant peau large (loose skin) ne préjuge d'aucune étiologie.

D'autres termes à citer :

- Anéto-dermie : dérivant du grec signifiant peau lâche.
- Loose skin : de l'anglais, signifiant peau flasque.
- Schlaffhaut : terme allemand utilisé par Von Ketly, signifiant peau relâchée.

■

B. HISTORIQUE

Durant plusieurs siècles, les déformations bizarres de la peau occasionnées par cette affection, ont tantôt fasciné l'imagination populaire, tantôt attribué un caractère de malédiction aux personnes qui en étaient affligés. Bien des charlatans en avaient tiré profit et les exhibaient sur les places publiques.

Il s'agit d'une élastopathie dont la première description remonterait déjà au IV^{ème} siècle avant Jésus Christ, celle même que Me Kusick en référence la rapportant à Hippocrate.

Au début du XIX^{ème} siècle, des cas de relâchement de la peau avaient déjà été signalés, tel celui de Fitzgerald, rappelé que Bell en 1808 : « un énorme bourrelet cutané de 1.50m couvrait le cou, la poitrine, l'abdomen et pour s'asseoir, le malade devait le prendre sur ses genoux ».

Alibert décrit, en 1832, sous le nom de dermatolysie ou chalazodermie, une « affection caractérisée par extension anormale de la peau provenant d'une altération particulière de la faculté contractile de cette enveloppe », avec formation de grands plis épais, non adhérents aux plans profonds. Il citera, entre autres, « l'histoire d'un berger des environs de Gisors » assortie d'une gravure impressionnante. Ce berger considéré comme le premier cas de CL était vraisemblablement atteint de neurofibromatose ou maladie Recklinghausen.

En 1836, Graf rapporte quatre cas de CL acquise dans une même famille.

Le cas présenté par Houel, en 1850, concerne celui des fœtus d'environ six mois qui était porteur non seulement d'anomalies cutanées mais également de malformations majeures. Il est considéré comme un cas de CL par Petges et Le Coulant.

En 1854, Mott publie un cas sous la dénomination de pachydermatocèle. Mais celui-ci semble correspondre à une maladie de Recklinghausen.

Un cas de CL généralisée, apparue chez un sujet de 16 ans, est présenté par Rossebach, en 1884 .

Quatre ans après, Kopp , qui a observé des anomalies cutanées semblables chez le fils du sujet Rossebach, rapporte un nouveau cas.

Ces deux dernières observations ont été publiées sous le nom de CL; elles semblent pourtant répondre à la cutishyperelastica avec laquelle de fréquentes confusions ont été faites.

Dubreuilh, en 1887, décrit un cas de cutis laxa, sous le terme de dermatolysie généralisée, chez une jeune fille de 13 ans survenu à la suite d'un état fébrile avec éruption cutanée .

Sousques et Charcot, à propos du même cas, semble-t-il, créent en 1891, le terme de géomorphisme cutané pour désigner ces malformations.

Les premiers cas CL généralisée dit congénitale peuvent être attribués aux auteurs d'une époque plus récente dont les suivants :

- Concettu, en 1913, qui parle dermomegalia
- Variot et Cailliau qui, en 1919, décrivent l'observation d'une fillette de deux ans ne présentant aucune manifestation viscérale.

Ce n'est qu'en 1937 que, pour la première fois, un auteur suggère la possibilité d'une extension extra-cutanée de la maladie. En effet, Debre présente un cas de CL avec dystrophies osseuses.

Par la suite, en 1947, Carney et Nomland sont les premiers à faire la relation entre une cutislaxa généralisée et les anomalies suivantes : un cystocèle et un prolapsus utérin récidivant.

Ce cas évoque une anomalie du tissu élastique viscérale et locomotrices possibles liées à la cutislaxa.

En 1954, Christianes, Marchandè-Alphant et Fovet présentent le cas d'un enfant agé de dix-huit mois ayant à la fois une cutislaxa et un emphysème pulmonaire. Ils émettent l'hypothèse d'une affection congénitale systématisée touchant électivement le tissu élastique.

Bettman, quant à lui, va décrire, en 1955. L'observation d'un homme de 57 ans présentant une cutis laxa généralisée, associée à une riche symptomatologie digestive. Il meurt d'une rupture de l'aorte descendante et l'autopsie révèle un emphysème pulmonaire bulleux. Cependant, Bettman incrimine, à l'origine des troubles, une cause endocrinienne, hypophysaire en particulier, sans preuve véritable.

Le cas d'un petit garçon de dix-huit mois présentant une cutis laxa généralisée est cité par Siemens et Eindhove en 1942. A l'âge de Dix-sept ans il est revu par Baker, en 1959 était alors porteur d'un emphysème pulmonaire sévère.

En 1960, Marshall, Vogelpol et Weber rapportent le cas d'un homme de 59 ans qui est porteur d'une CL généralisée. Celui-ci présente d'autre part, un emphysème pulmonaire. L'appellation utilisée par ces auteurs est 'primary elastolyses'. Ils parlent même « d'une nouvelle maladie systémique du tissu conjonctif ».

Schreiber et Tilley, en 1961, citent deux cas de CL congénitale et deux cas de CL acquise. Ces observations leur permettent d'envisager une transmission génétique de mode dominant à pénétrance variable.

Deux nouveaux cas de CL congénitale sont rapportés par Goltz en 1965, ce qui l'amène à recenser alors 21 cas de forme congénitale.

En 1983, Lambert, Beer, Jeannin-Magnificat et Mabilie rapportent un cas supplémentaire et dénombrent 49 cas de cutis laxa congénitale.

Taib, en 1987, observe un cas de CLC chez une fillette et dénombre 79 cas dans la littérature.

D'autres cas ont été publiés depuis, et il y en a actuellement plus d'une centaine dans la littérature.

*III. Histologie
du tissu conjonctif*

Nous exposons ici un rappel général concernant les tissus conjonctifs, leur origine embryologique, leur aspect histologique, leur structure et leur biosynthèse, suivi d'une analyse du tissu élastique en particulier.

Les cutis laxa congénitale fait partie des dysplasies héréditaire du tissu conjonctif .Ces dysplasies peuvent prédominer soit sur le collagène. Soit sur le tissu élastique .La cutis laxa est une dysplasie du tissu élastique.

Les tissus conjonctifs sont caractérisés par la présence constante d'une substance intercellulaire plus ou moins abondante.

Les tissus conjonctifs sont très largement répartis dans l'organisme. Il n'est pas d'organe qui en soit dépourvu. Ils se présentent sous les aspects aussi divers que la peau, le tendon, le tissu adipeux ou le tissu osseux(117).

A. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE

A la quatrième semaine de développement de l'embryon humain, les premières ébauches de nombreux organes apparaissent.

L'organogénèse se déroule à partir des éléments suivants : l'ectoblaste, l'entoblaste et le mésoblaste.

A la deuxième semaine de développement, l'entoblaste est le première feuillet embryonnaire décelable, L'ectoblaste primaire apparait peu après et donnera la suite l'ectoblaste secondaire et le mésoblaste .L'épiblaste est un feuillet naissant à partir de l'ectoblaste.

L'épiblaste donnera les kératinocytes épidermiques ainsi que la formation annexe telle que les glandes sudoripares, les glandes sébacées, les poils et les ongles.

Le mésoblaste donne d'une part la chorde (à l'origine du nucleus pulposus ou partie centrale des disques intervertébraux) et, d'autre part, trois éléments : lame latérale, pièce intermédiaire et somites.

La lame latérale sera à l'origine des plèvres, péricarde, péritoine et des corticosurrénales.

La pièce intermédiaire devient le cordon néphrogène qui est à l'origine de l'appareil unitaire.

Chaque somite se différencie en : myotome, sclérotome et mésenchyme.

Le myotome fournira les fibres musculaires striées. Le sclérotome est à l'origine des vertèbres. Le mésenchyme donnera le tissu conjonctif, le cartilage, l'os, la dentine, l'endocarde et l'endothélium des vaisseaux, le myocarde, les fibres musculaires lisses des vaisseaux et des viscères, la rate la moelle osseuse et les cellules sanguines (118) .

B. RAPPEL HISTOLOGIQUE.

Les tissus conjonctifs ont en en commun leur origine ; ils dérivent du mésenchyme embryonnaire. Ce qui fait qu'une partie de leur structure de base est commune (116).

LE mésenchyme se présente sous l'aspect de cellules étoilées, anastomosées entre elles par leurs prolongements.

Dans les mailles du réseau cellulaire, il existe la substance intercellulaire, constituée d'une substance fondamentale et de fibres (118).

Les tissus conjonctifs possèdent une grande plasticité et de larges possibilités d'adaptation ils doivent ces propriétés à la présence de la substance intercellulaire et au degré variable de différenciation cellulaire.

L'extrême variété des tissus de substance conjonctive est en rapport avec une adaptation morpho fonctionnelle de ces tissus : on les classe selon la dominante de leurs constituants fondamentaux.

D'après cette classification:

- Le tissu adipeux est un tissu conjonctif à prédominance de cellules.
- Le derme superficiel et profond ainsi que les tendons, les ligaments, les capsules de nombreux organes sont des tissus conjonctifs à prédominance de fibre.
- Le cartilage et l'os sont des tissus de soutien à substance fondamentale rigide, à prédominance de substance intercellulaire (119) .

Les tissus conjonctifs ont donc trois constituants (116 ,120) :

Les cellules : les fibroblastes les myofibroblastes, les mastocytes , les mélanocytes ,les plasmocytes , les plasmocytes , les macrophages et les et les leucocytes.

Seuls, les fibroblastes sont des cellules fixes, les autres sont dites mobiles et se trouvent en proportion variable.

- Les fibres : fibres de collagène et fibres élastique.
- La substance fondamentale.

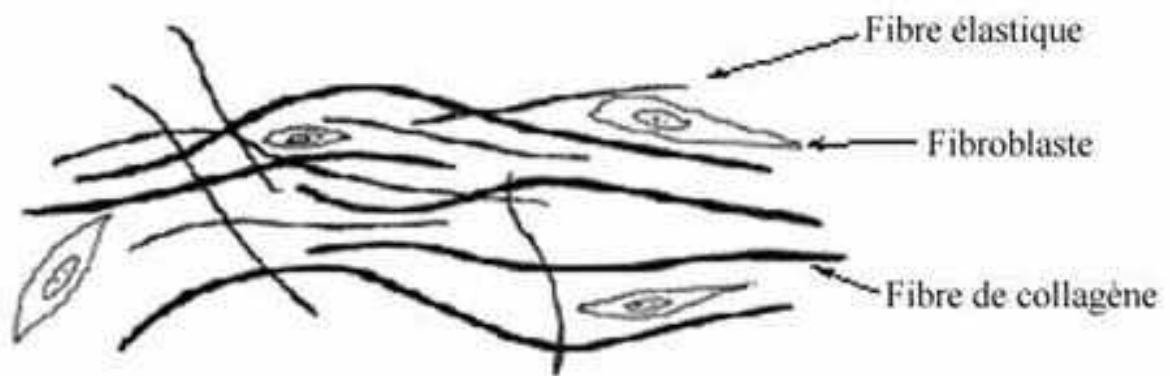
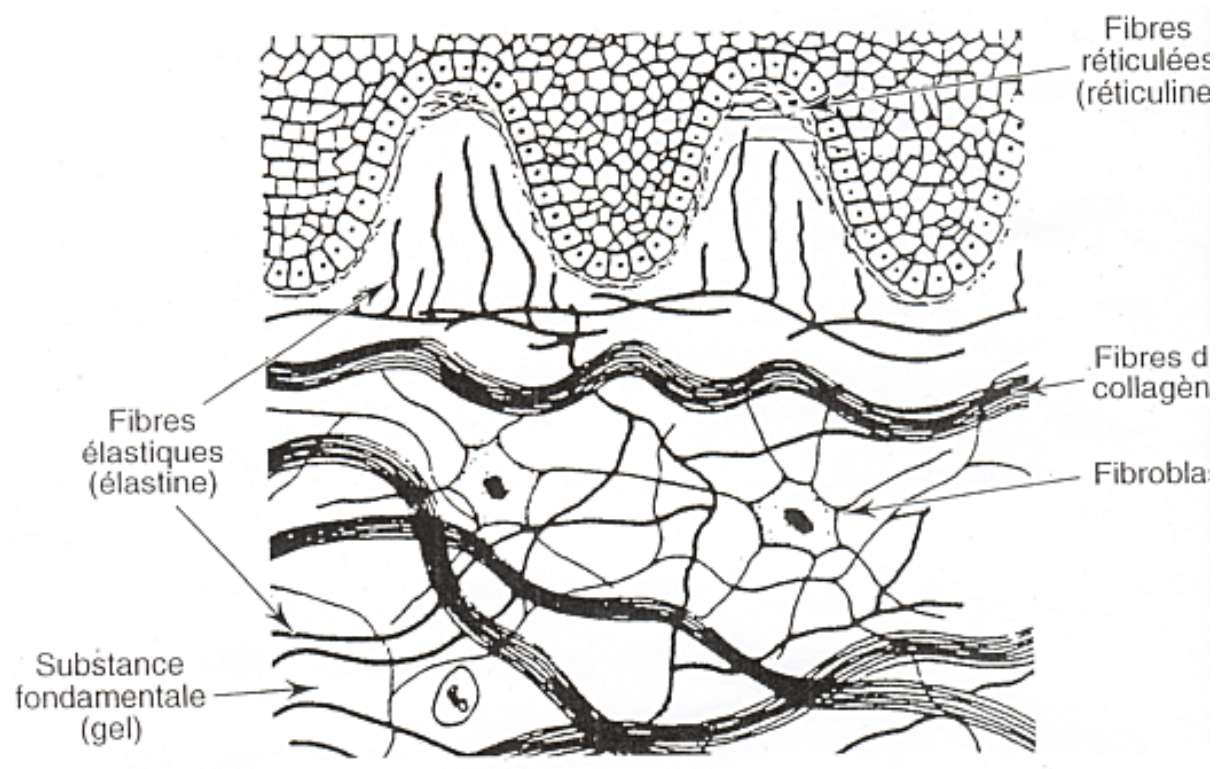


Figure 1 : Éléments du tissu conjonctif

*IV. Structure
et biosynthese
du tissu conjonctif
dermique*

A. LE FIBROBLASTE

Le fibroblaste est la cellule essentielle du tissu conjonctif dermique.

1- Sa structure :

C'est une cellule fusiforme ou étoilée, à limites parfois imprécises et présentant des prolongements, unissant les cellules les unes aux autres, son noyau est elliptique et possède une chromatine éparsse (120).

2- Ses fonctions :

Le derme est un tissu conjonctif lâche, formé d'une matrice extracellulaire dont les différents éléments constitutifs sont synthétisés par le fibroblaste : protéines fibreuses et substance fondamentale.

Le fibroblaste possède un programme de biosynthèse qui se déroule depuis l'embryogénèse jusqu'à la mort et qui se modifie progressivement. Ainsi, la synthèse de glycoprotéine et d'élastine, maximal chez l'embryon pour la première. Chez l'enfant pour la deuxième, diminue rapidement avec l'âge alors que la synthèse du collagène s'intensifie régulièrement tout au long de la vie pour diminuer seulement chez le vieillard.

Le fibroblaste possède également une activité catabolique en rapport avec de nombreuses hydrolases acides présentes dans les lysosomes (collagénases, élastases ...)

La population fibroblastique assure ainsi l'équilibre entre la synthèse et la destruction de la matrice extracellulaire et de son activité dépend la micro-architecture dermique (116).

B. LA MATRICE EXTRA-CELLULAIRE

1- La substance fondamentale :

C'est un gel mucopolysaccharido-glycoprotidique , contenant aussi eau , ions et autres petites molécules en transit entre le sang et les tissus .

Il est formé de protéoglycanes essentiellement et de glycoprotéines de structure .Il existe trois types de glycoprotéines (116) : les microfibrilles , la laminine et la fibronectine .

2- Les protéines fibreuses :

a- Les fibres collagènes

Le collagène, protéine la plus abondantes du corps humain constitue la charpente et l'enveloppe des organes et forme l'essentiel de certains d'entre eux. notamment peau et squelette. Il donne forme au corps et délimite le volume des organes. doué d'une grande résistance mécanique , le collagène est très ubiquitaire et , dans les dysplasies du tissu conjonctif , l'atteinte cutanée s'accompagne constamment d'anomalies au niveau des autre organes.

Dix types de collagène génétiquement distincts sont actuellement intensifiés dans la peau, on rencontre surtout les types I ET III qui sont impliqués dans les dysplasies du tissu conjonctif et, en faible proportion les types IV et V et VI et VII (116).

b- Les fibres élastiques :

Les fibre élastiques sont présentes dans divers tissu conjonctifs en tant que structures extrêmement ramifiées, responsables de l'élasticité physiologique des organes (119) .

*V. Le tissu
élastique normal*

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.

A. REPARATION

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 (75).

A.1. Derme

La taille, l'épaisseur et la maturité des fibres élastiques augmentent de la superficie 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 (76).

A.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 (75).

A.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 élastique 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 (77).

B -MORPHOLOGIES DANS LE DERME

1. Propriétés histochimiques

Les FE sont mises en évidence par des colorations spéciales sur les coupes en paraffine :(120 ,121)

- L'orcéine de Unna de tanzer ;
- La résorceine-fuchsine Weigert ;
- L'aldéhyde-fuchsine de Gomori ;
- L'hématossyline ferrique de verhoeff.

L'affinité des FE pour ces diverses colorations varie avec leur degré de maturité.

Pour visualiser les FE au microscope électronique, on utilise l'affinité de l'élastine pour les anions et l'affinité des microfibrilles pour les cations afin de les contraster .l'élastines devient dense aux électrons après fixation d'acide phosphotungstique , d'acide tannique , de sels d'argent , et les micro fibrilles après fixation de tartrate de plomb , d'acétate d'uranyle ou le rouge de ruthénium (120).

2. Microscopie optique :

Les FE sont minces par rapport aux faisceaux de collagène . Elles sont ondulées et peuvent paraître normalement fragmentées sur les coupes histologiques.

A l'état physiologique on distingue selon leurs affinités tinctorielles différentes (116): (fig 2)

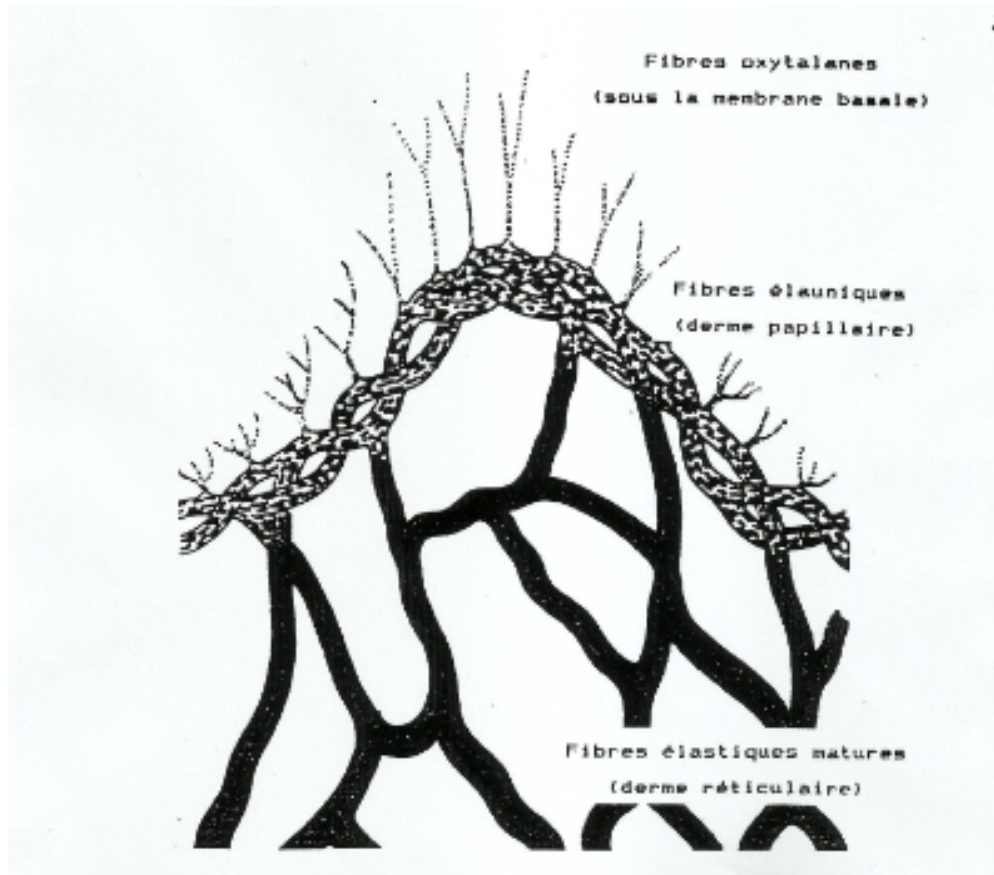


Figure 2 : Représentation schématique des oxytalanes, élaunines et élastiques du derme papillaire (d'après COTTA PEREIRA -124)

- Les fibre oxytalantes : très fines, constituant un réseau en brosse sous la membranes basale ;
- Les fibres élaumiques : en arcade dans le derme papillaire ;
- Les fibres élastiques matures ; dans le terme réticulaire.

3- Microscopie électronique a transmission :

Les FE ont un aspect hétérogène. Elles sont formées de deux composants distincts : (116,120,121) :

- L'élastine : le composant le plus abondant (plus de 90%) matériel amorphe très peu dense aux électrons (122).
- Les microfibrilles : (m.f) d'un diamètre de 5-10 nm, sans périodicité, d'aspect tubulaire. Elles sont disposées en périphérie de la substance amorphe et donnent à la FE sa conformité.

Les fibres oxytalanées correspondent en fait aux microfibrilles, alors que les fibres élauniques sont des microfibrilles partiellement élastinisées. Ainsi, les fibres les plus immatures, néo-formées, se situent dans le derme papillaire.

Dans la FE mûre, l'élastine constitue plus de 90% et on ne retrouve les m.f qu'en périphérie. Les techniques de microscopie à balayage donnent une meilleure idée du relief et du volume des FE :

- Tiges dans le derme papillaire supérieur,
- Fins rubans dans le derme papillaire inférieur et réticulaire,
- Feuilletés plats : dans le derme profond.

L'immunomarquage par des anticorps monoclonaux permet de mieux définir la parenté des diverses FE entre elles (123,122).

C- BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

1. L'élastine :

a- Structure :

L'étude de l'élastine a longtemps été gênée par son insolubilité et par sa résistance à la solubilisation par des solutions alcalines. La carence expérimentale en cuivre et le lathyrisme, par le biais de l'inactivation de la lysinamino-oxydase, enzyme responsable de la formation des ponts desmosines et isodesmosines, ont permis d'isoler la tropoélastine (TE). Il s'agit de la forme première et soluble de l'élastine, isolée en 1969 par Sandberg et Smith (124)

❖ Structure primaire :

La TE est une simple chaîne polypeptidique de 850 acides aminées (aa) de 72 Da de poids moléculaire (125).

La composition en AA est particulière par sa forte proportion en AA non polaires : (121)

- Glycine (Gly) : 33%
- Proline (Pro)
- Valine (Val)
- et Alanine (Ala)

Aucune molécule connue ne contient autant d'alanine.

Les AA polaires constituent moins de 5% : la lysine (Lys), l'arginine, l'acide aspartique et l'acide glutamique. Le taux de lysine est six fois plus élevé que dans l'élastine mûre.

Cette composition est semblable à celle du collagène, mais l'organisation de la glycine (Gly) dans la séquence de l'élastine est bien différente. Elle est distribuée de façon irrégulière. En plus, l'élastine est une protéine excessivement hydrophobe. Elle ne contient pas d'hydroxyproline. (125)

L'analyse de la séquence primitive de l'élastine met en évidence des répétitions fréquentes de dipeptides : Ala-Lys, Lys-Ala, Val-Val, Lys-Val et Val-Pro (121).

❖ Structure secondaire :

A l'intérieur de la séquence, se forment des liaisons hydrogènes ressemblant à des anneaux. Au niveau des pentapeptides, il s'agit d'un anneau de dix atomes d'hydrogène dénommé tour β . Pour l'hexapeptide, l'anneau s'appelle tour γ (125).

❖ Structure tertiaire :

La succession des tours β ou γ dans la molécule aboutit à la constitution de zones en spirale, type hélice β , hydrophobe responsable de la propriété d'extensibilité de l'élastine. Entre les régions β -gélificoidales s'intercalent de courtes zones riches en alanine (Ala) entourant des résidus de lysine (Lys) : type hélice α . (125,122).

❖ **Structure quaternaire : (fig. 3)**

La TE, précurseur de l'élastine non lié, est transformé dans le milieu extracellulaire en élastine mûre insoluble, après formation des liaisons croisées « cross-links », très stables de desmosine, d'isodesmosine ou de lysino-leucine. La formation de la desmosine, liaison la plus importante, se produit aux dépens de la lysine, qui est consommée et disparaît de l'élastine mûre. L'enzyme clef de la formation de ces liaisons est la lysin-amino-oxydase, synthétisée par les fibroblastes. Son action est complétée par un système oxydasique permettant la condensation des dérivés allysines. (116,31,122) .

Modèles de structure moléculaire :

Plusieurs modèles de structure ont été proposés pour rendre compte de la propriété de l'élastine qui ne s'exprime qu'en présence d'eau , l'élastine déshydratée possède une organisation filamenteuse , étudiée en microscopie électronique , en diffraction aux rayons X et en biréfringence ces filaments ont l'aspect de cordes tressées et sont constitués , en fait , de l'enroulement de deux hélices β .

Lors de l'étirement, il se produit une interruption des ponts hydrogènes de l'hélice β et les groupes non polaires réagissent avec l'eau en libérant de l'énergie qui sera intégralement récupérée du relâchement (124).

b- Le gène de l'élastine :

L'ADNe codant pour la TE humain a été complètement séquencée sur sa longueur .il mesure 45 Kb et comprend 34 exons (122)

Les études de l'organisation structurelle de gène de l'élastine montrent généralement , des exons de petite taille (27 à 165 bp), et par conséquent une augmentation de taille-ratio intron/exon de 20/1 comparée avec un turn-over lent de l'élastine (121) .

Chez l'homme, la seule copie de gène de l'élastine est localisée au niveau du chromosome 7q11-21.1 , l'épissage alternatif des exons 23 ou 23a peut changer les distances potentielles entre les sites du cross-linking (121) .

2. Autre protéines associées à l'élastine :

La microscopie électronique à transmission montre que les FE ont un centre amorphe : l'élastine, et une périphérie d'organisation microfibrillaire. Les M.F ont une structure ordonnée et contiennent une variété de protéines différentes.

L'analyse biochimique détaillée de ces glycoprotéines a été longtemps gênée par leur insolubilité. Mais des composantes de 340, 140, 115, 70, 31 et 25Kd de poids moléculaire ont été décrits. La protéine de 36 Kd s'appelle MFAP, le composant de 31Kd est connu comme MAGP, celui de 115 correspond à l'émilien.

D'autres composants microfibrillaire comportent la lysyl-oxydase, alors que la protéine de 150 Kd constitue ce qu'on appelle « mackerel fibres » (les fibres maquereaux) et correspond au collagène VI (121) .

MAGP (microfibril-associated glycoprotéine)

Elle a été originalement isolée du ligament nuchal bovin par Gibson et coll. (1985,1986,1987,1991) elle est exceptionnellement riche en acide glutamique , en cystéine et en proline .

MFAP1 (microfibril-associated glycoprotein 1) 140 Kd :

Elle a été récemment clonée et séquencée (Yeh et coll , 1994) la séquence codante de l'ADN comporte neuf exons et le gène est localisé au niveau du chromosome 15q15.q21 , à côté de celui de la fibrilline (121).

- la fibrilline :

Découverte en 1986 (Sakai et coll, 1986), c'est une glycoprotéine de 350 Kd, associée exclusivement avec les microfibrilles.

Des anticorps dirigés contre la fibrilline détectent les FE dermiques et vasculaires, mais ils touchent aussi la matrice extracellulaire dans le tissu non élastique (la cornée).

L'analyse des AA montre 14% de cystéine qui peut former des liaisons disulphide intra et inter-caténaires (116,121).

- La lysul oxydase (protéine lysyl 6 oxydase) :

Elle facilite le croisement des liens « cross-linking » dans le collagène et l'élastine, par catalysation de la désamination de certains résidus lysine ou hydroxylysine.

C'est une protéine de 417 aa avec quatre produits de poids moléculaire variant entre 2 et 4,4 Kd.

Son activité est réduite dans trois affections héréditaires liées à l'X : cutis laxa liée à l'X (SED IX autrefois), syndrome de Menkes et SED V. Le gène est localisé au niveau du chromosome 5. Ceci peut s'expliquer par le besoin de cuivre comme cofacteur, et l'existence d'un gène au niveau du chromosome X impliqué dans le transport du cuivre. (116,121)

D- BIOSYNTHESE ET MORPHOGENESE : (126,127)

L'élastogénèse commence pendant la vie embryonnaire et se poursuit durant la période de croissance de l'organisme. Elle s'arrête théoriquement ensuite, mais la biosynthèse de l'élastine est encore possible à l'âge adulte.

1. L'élastine (fig 4)

Elle est en grande partie synthétisée par les fibroblastes. La synthèse de l'élastine se fait selon les mêmes modalités que les autres protéines, mais possède moins d'étapes enzymatiques que celle du collagène.

- Sélection du gène de l'élastine, dont la seule copie se trouve au niveau du chromosome 7q11-21.1.
- Transcription du message génétique. C'est-à-dire formation du précurseur d'ARN messenger, secondairement activé en ARNm fonctionnel. Celui-ci constitue le facteur essentiel de la régulation de la synthèse de la TE. L'hydrocortisone augmenterait le taux de transcription.
- Traduction au niveau des ribosomes du réticulum endoplasmique rugueux (RER).
- Puis, des modifications co-et post-translationnelles, ç l'intérieur de la cellule.

D'abord, élimination de la séquence signal : peptide hydrophobe situé en position N- terminale de la TE. Etape nécessaire au passage de la TE dans les citernes du réticulum endoplasmique, mais qui serait également indispensable à la sécrétion ultérieure.

Grâce à une prolyl-hydroxylase, se forme de la 4-hydroxyproline qui, bien que quantitativement négligeable, pourrait exercer un rôle inhibiteur sur la fibrillogénèse extracellulaire.

Il se produit également une dégradation intra-cellulaire des peptides défectueux et autres qui participent à la régulation de la production d'élastine.

Le passage de la TE hors de la cellule se fait par exocytose dans les vésicules liées aux membranes cellulaires parés stockage dans l'appareil de Golgi.

La TE soluble subit alors grâce à la lysin amino oxydase un pontage interrattenaire qui la rend insoluble.

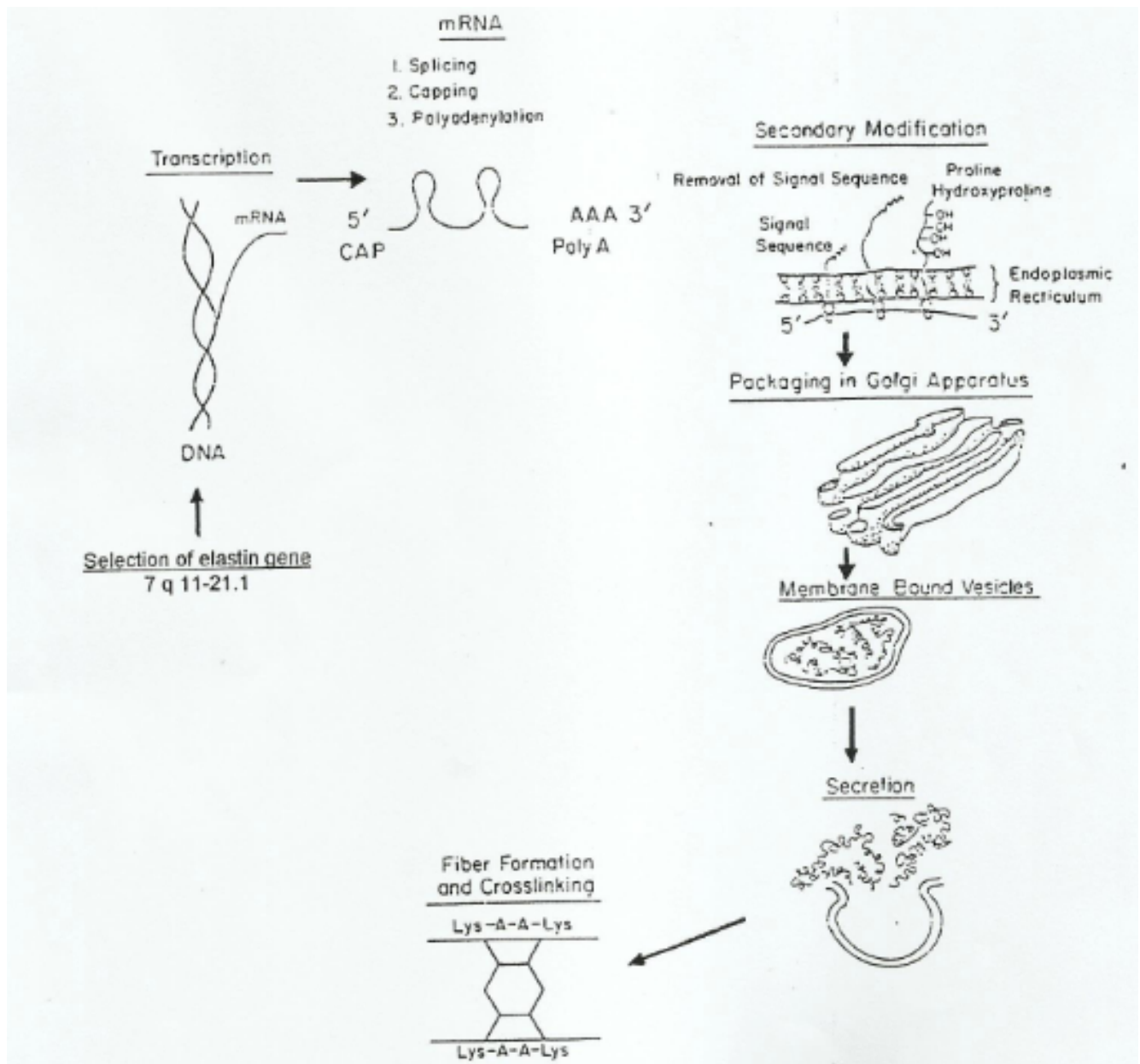


Figure 4 : La biosynthèse de l'élastine (d'après ROSENBLOOM-127)

2. Les microfibrilles :

Ce sont des glycoprotéines de structure. Elles sont sécrétées séparément de l'élastine dans les replis de la membrane cytoplasmique des fibroblastes et fibrocytes.

3. Fibrillogénèse : (fig 5)

C'est-à-dire l'assemblage de l'élastine avec le composant microfibrillaire.

Ces m.f forment une trame électronégative sur laquelle se dépose la TE chargée positivement.

Fixées par interaction électrostatiques sur les molécules de TE, les m.f. facilitent leur coalescence et leur orientation. Ainsi, se constituent les unités élastiques qui s'agglomèrent pour former les FE mûres.

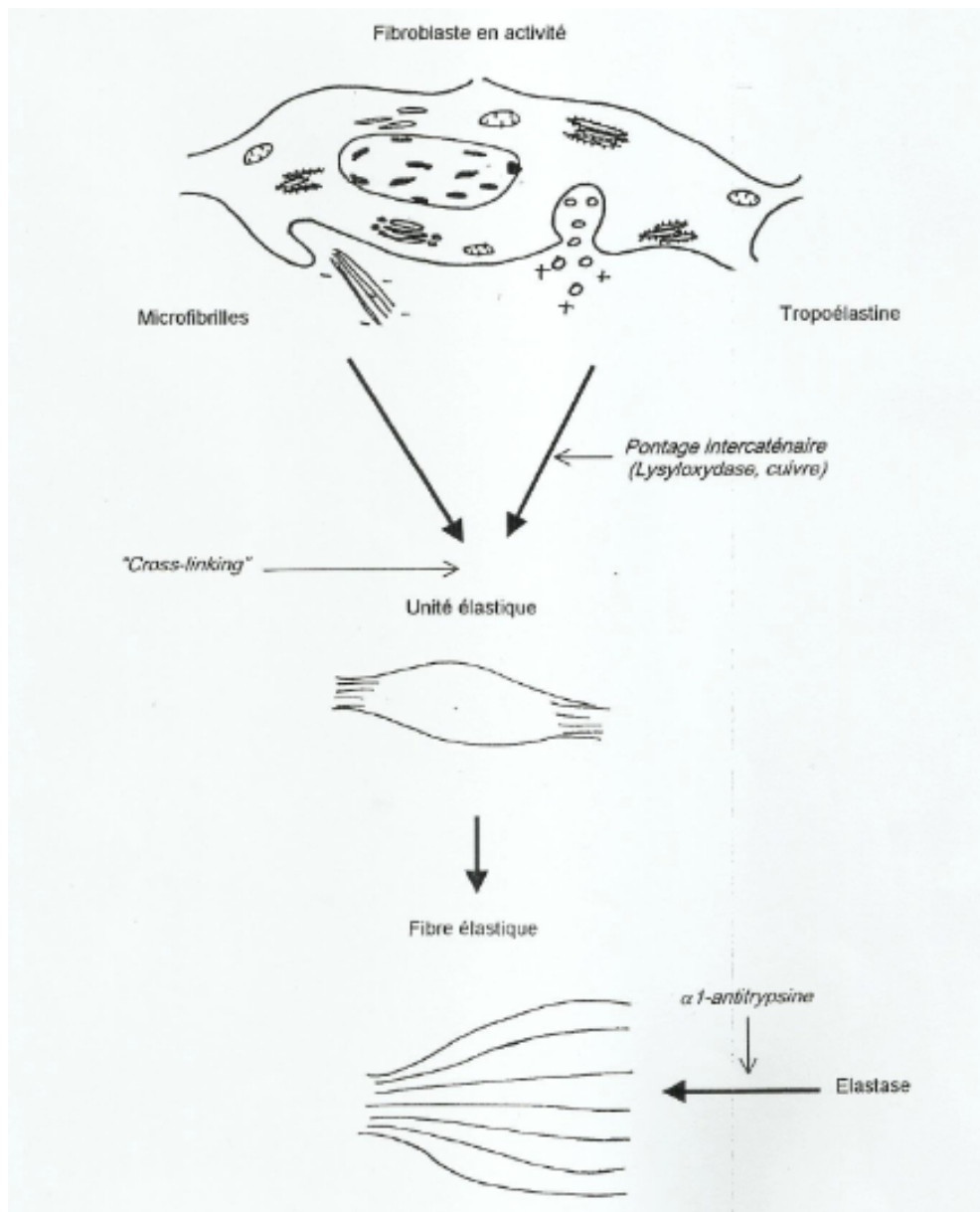


Figure 5 : Synthèse et dégradation des fibres élastiques
(d'après LEDOUX-CORBUSIER - 145)

E- DEGRADATION :

Le turn-over de l'élastine est lent. La demi-vie de l'élastine dans l'organisme est probablement supérieure à la vie d'un individu.

La dégradation de l'élastine fait intervenir des élastases, enzymes de type endopeptidase, actives à pH neutre ou légèrement alcalin, clivant les peptides de l'élastine au niveau des liaisons adjacentes aux aa non polaires.

L'élastine se lie à l'élastase, et après solubilisation, le complexe élastine-élastase se dissocie en libérant l'élastase alors disponible pour l'attaque d'autres molécules. L'homme possède plusieurs élastases : pancréatique, granulocytaire, macrophagique, plaquettaire et fibroblastique. La dégradation de l'élastine est poursuivie ensuite par d'autres protéases non spécifiques. Le système élastolytique est inhibé par deux facteurs sériques : α_1 -antitrypsine et α_1 -macroglobuline. (116)

F- L'ELASTICITE DE L'ELASTINE :

A l'état humide, la principale propriété physique de l'élastine est son élasticité de même nature que celle du caoutchouc « Rubber-like ». (121)

L'élastine se laisse distendre mais revient à son état primitif lorsque cesse la traction. Elle n'exerce aucune protection contre l'extension exagérée. A la limite de son élasticité, elle se rompt lorsque la distension atteint 100 à 150% de la longueur initiale.

L'analyse biochimique de l'élastine montre des régions riches en lysines liées et des séquences. (Ala3Lys)₆₊ (Ala2Lys)₆₊ séparées par des chaînes peptidiques plus longues de peptides hydrophobes.

Ainsi, Robert (124) explique l'élasticité par une interaction entre l'eau et les peptides hydrophobes.

En dépit de la possibilité théorique d'une structure hélicoïdale secondaire, une évidence plus grande surgit (Torchia 1973, Flemming 1980), propose une disposition arbitraire des FE avec des cross-links réguliers et explique suffisamment l'extensibilité et la propriété « Rubber-like » de l'élastine. Cette propriété est essentielle pour le fonctionnement de certains tissus : les artères, la vessie et le pourmon. Elle dépend strictement de la flexibilité conformationnelle pour produire l'énergie intrinsèque nécessaire à l'élasticité de l'élastine. (121) (fig 6)

G- LES PROPRIETES BIOMECHANIQUES DU DERME

La peau est soumise en permanence à d'importantes déformations et forces de tension, même dans les mouvements usuels. Diverses méthodes permettent d'étudier les propriétés mécaniques de la peau.(fig 7)

- 1- Etude en tension uni-axiale, in vitro.
- 2- Courbe tension-étirement en fonction du temps, in vitro
- 3- Test de compression. In vivo

De ces études, nous pouvons conclure que, lors de faibles tensions, la peau fait preuve de l'élasticité (A), les FE sont alors seules mises en jeu. Cette élasticité peut être quantifiée par E, le module de Young.

A de plus fortes tensions, la peau fait preuve de solidité et de rigidité. Il faut alors des tensions très importantes pour entraîner un étirement jusqu'à un seuil de rupture. Ce sont alors les fibres de collagène qui interviennent après avoir été orientées grâce à l'action préalable du réseau élastique de façon parallèle à l'axe de tension.

Aux tensions élevées, la peau fait également preuve de propriétés viscoélastiques dont les protéoglycanes paraissent être responsables. (121)

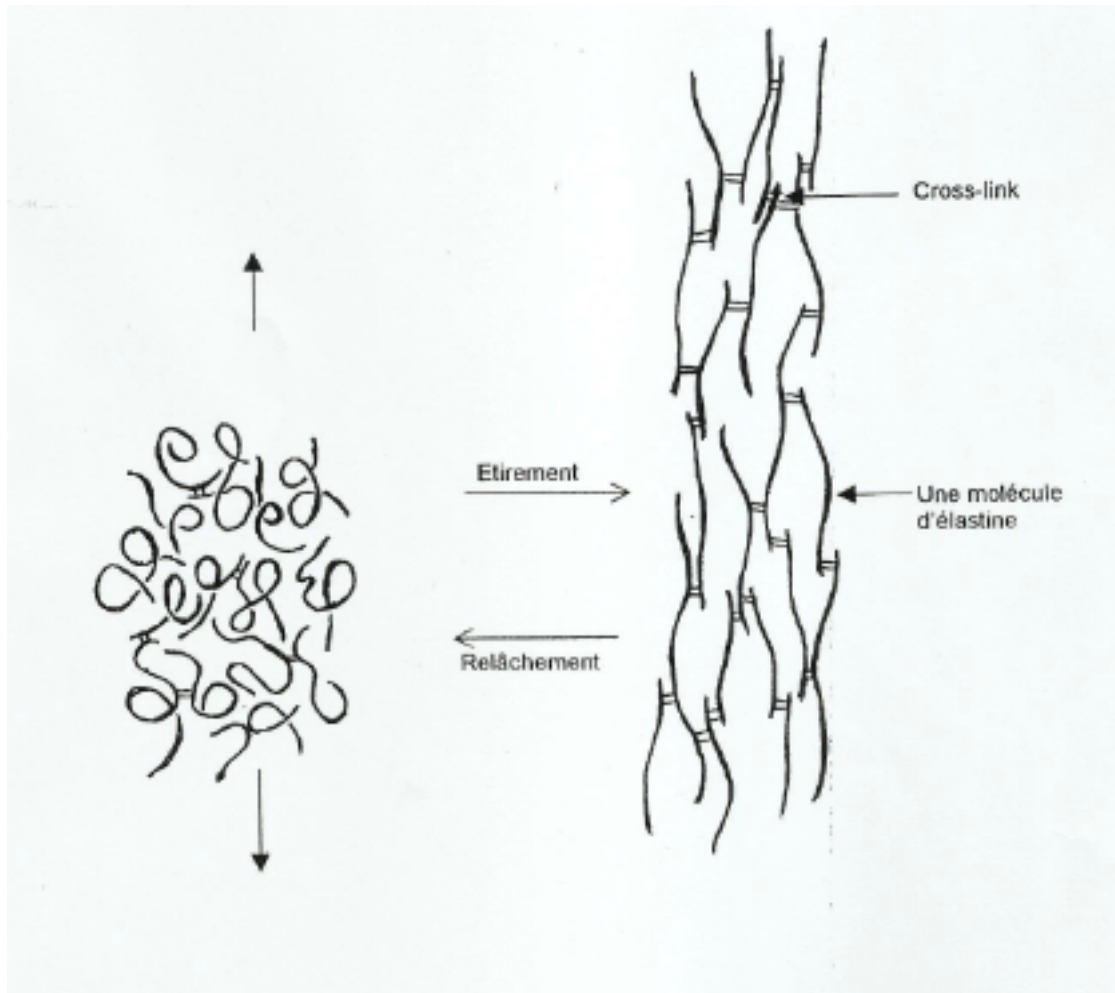
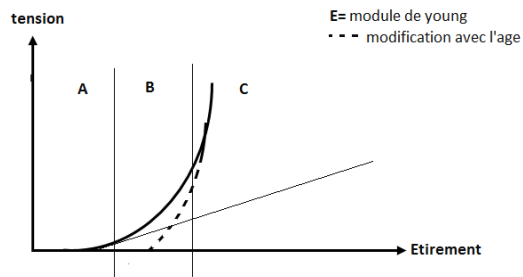
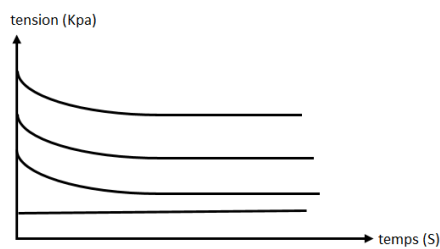


Figure 6 : Représentation diagrammatique de l'organisation de l'élastine à l'état de relâchement et à l'état d'étirement (d'après POPE FM-121)

1) Etude en tension uniaxiale



2) courbe tension-étirement en fonction du temps



3) test de compression in vivo (% de l'épaisseur de la peau)

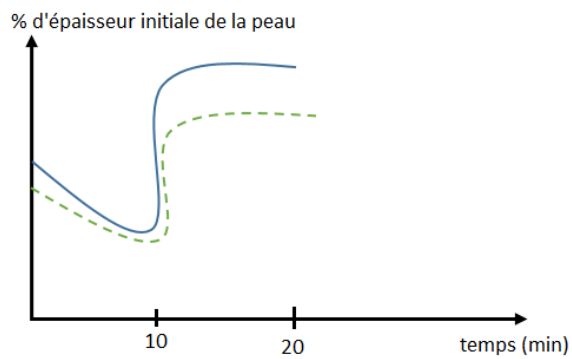


Figure 7 : Etude des propriétés mécaniques du derme (d'après DALY – 31)

VI. Ethiopathologie

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.

I. CUTIS LAXA ACQUISE

1-Anomalie du système des élastases

Ce sont Goltz et al. (62) 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 (33). Lebwohl et al. (63) 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.(41), 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 (1, 40, 36).

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 (10, 5, 8, 17, 21, 27, 31). 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 (18,62). La concentration sérique d'alpha-1 antitrypsine est abaissée dans quelques cas de CLA (16, 18, 21). 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. (21) 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 (1, 11, 21).

2 -Anomalies du métabolisme du cuivre :

Goltz et al (62) 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 (24). Un déficit en LOX est également rapporté dans la CL autosomique récessive de type I (61). Fornieri et al. (18) 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. (54) 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 (1,40,7,37,12,21,28,50,65) ou paradoxalement élevés (20).

La céruléoplasmine, protéine de transport du cuivre, est souvent augmentée lorsqu’elle est dosée dans les CLA généralisées (1,11,37,65).

3 -Mécanisme inflammatoire :

La responsabilité des cellules inflammatoires, dont les polynucléaires neutrophiles et les macrophages, est déjà suggérée dans divers tableaux d'élastolyses. 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 (10,5 ,8 ,17 ,21 ,27 ,31). Dans un cas de CL associée à un syndrome néphrotique, les fibres élastiques fragmentées sont entourées de fibroblastes et macrophages (28). De plus, dans certains cas d'anéto dermie 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 (60).

4- 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 (53,66 ,67).

Hu et al. (53) 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 (66). 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.

5-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 (30–49), des dépôts amyloïdes dermiques étaient observés avec une raréfaction et fragmentation des fibres élastiques. Chez le patient de Dicker et al. (68), 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(30).

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 (22,38 ,68 ,80,60). 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 (45). 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. (59) 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 (38,69 ,70) ou légères (26,27) 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 (60). L'immunofluorescence indirecte, réalisée dans trois des cas, n'a pas montré d'auto anticorps anti-fibres élastiques dermiques (59,45 ,60).

II – CUTIS LAXA HEREDITAIRE :(143)

Cutis Laxa peut être causée par des mutations dans le ATP6V0A2, le gène ATP7A, EFEMP2, ELN, ou FBLN5. La plupart de ces gènes sont impliqués dans la formation et la fonction des fibres élastiques, qui sont des faisceaux minces de protéines qui fournissent la force et la flexibilité de tissu conjonctif dans tout le corps. Les fibres élastiques permettent à la peau d'étirer, les poumons pour dilater et se contracter, et les artères pour gérer le sang qui coule à travers eux à haute pression. Le composant majeur des fibres élastiques, une protéine appelée élastine, est produite à partir du gène ELN. D'autres protéines qui semblent avoir un rôle critique dans l'assemblage des fibres élastiques sont produites à partir du EFEMP2, FBLN5, et les gènes ATP6V0A2. Des mutations dans l'un de ces gènes perturbent la formation, l'assemblage ou la fonction des fibres élastiques. Un manque de ces fibres affaiblit le tissu conjonctif de la peau, des artères, des poumons et d'autres organes. Ces défauts dans le tissu conjonctif sous-tendent les principales caractéristiques de la Cutis Laxa. Le syndrome de la corne occipitale est causée par des mutations dans le gène ATP7A. Ce gène fournit des instructions pour la fabrication d'une protéine qui est importante pour la régulation du taux de cuivre dans le corps. Des mutations dans le résultat du gène ATP7A dans une mauvaise répartition du cuivre pour les cellules du corps. Une alimentation réduite de cuivre peut diminuer l'activité de nombreuses enzymes contenant du cuivre qui sont nécessaires pour la structure et la fonction des os, la peau, les cheveux, les vaisseaux sanguins et le système nerveux. Les signes et les symptômes du syndrome de la corne occipitale sont provoqués par l'activité réduite de ces enzymes contenant du cuivre. Des mutations dans les gènes décrits ci-dessus représentent seulement un petit pourcentage de tous les

cas de Cutis Laxa. Les chercheurs soupçonnent que des mutations dans d'autres gènes, qui ne sont pas identifiés, peuvent également être responsables de la condition. De rares cas de Cutis Laxa sont acquises, ce qui signifie qu'ils ne sont probablement pas causées par des mutations génétiques héréditaires. Acquise cutis laxa apparaît plus tard dans la vie et est liée à la destruction des fibres élastiques normales.

I – FONCTIONS DES GENES

A- ATP6V0A2 (143)

Fonction :

Le gène ATP6V0A2 fournit des instructions pour la fabrication d'une part, la sous-unité a2, d'un grand complexe de protéines (un groupe de protéines qui travaillent ensemble). Ce complexe protéique est connue en tant que H⁺ - ATPase vacuolaire (V-ATPase). A V-ATPase agit comme une pompe pour déplacer des atomes d'hydrogène chargés positivement (protons) à travers les membranes cellulaires.

V-ATPase sont incorporés dans les membranes des cellules, où ils transportent des protons dans et hors des cellules environnantes. Ce mouvement de protons permet de réguler l'acidité relative (pH) des cellules et leur environnement. Un contrôle strict du pH est nécessaire pour la plupart des réactions biologiques de procéder correctement.

Dans les cellules, V-ATPases aider à réguler le pH des compartiments cellulaires particuliers. Ces compartiments sont endosomes et lysosomes, qui digèrent et recycler les matériaux que la cellule n'a plus besoin. Des études suggèrent que V-ATPases sont également impliqués dans le mouvement (trafic) de petites structures de sac, appelées vésicules. Vésicules transporter plusieurs types de molécules dans les cellules.

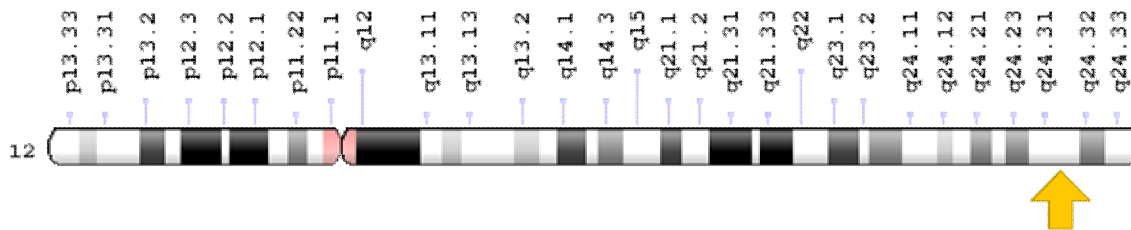
V-ATPase jouent également un rôle clé dans un processus complexe appelé glycosylation, dans lequel les protéines sont modifiées en ajoutant des molécules de sucre. La glycosylation est nécessaire pour la fonction normale de nombreux types différents de protéines. V-ATPase réguler le pH d'une structure cellulaire appelée l'appareil de Golgi où une glycosylation se produit.

Rapport avec cutis laxa :

Au moins 18 mutations dans le gène ATP6V0A2 ont été identifiées chez les personnes atteintes Cutis Laxa. mutations ATP6V0A2 provoquent une forme de la maladie appelée autosomique récessive type cutis laxa II, qui se caractérise par lâche, affaissement de la peau et les traits du visage distinctifs. Certaines personnes touchées ont également retardé le développement, déficience intellectuelle, des convulsions et des problèmes avec le mouvement qui peut empirer avec le temps. Des mutations du gène ATP6V0A2 empêchent la cellule de produire une sous-unité a2 fonctionnelle, ce qui perturbe le fonctionnement normal de V-ATPase. On ne sait pas comment ces changements génétiques causent les signes et les symptômes de la Cutis Laxa. Les chercheurs soupçonnent que les changements dans la fonction V-ATPase peuvent perturber la glycosylation normale de protéines, y compris plusieurs qui sont impliqués dans l'assemblage et l'entretien des fibres élastiques. Les fibres élastiques sont des faisceaux effilés de protéines qui fournissent la force et la flexibilité du tissu conjonctif (tissu qui soutient les articulations et les organes du corps). Les personnes atteintes de Cutis Laxa ont une densité réduite de fibres élastiques, ce qui affaiblit le tissu conjonctif de la peau, les poumons et d'autres organes. Ces défauts dans le tissu conjonctif sous-tendent la plupart des principales caractéristiques de la maladie

Localisation chromosomique :

Cytogénétique Lieu: 12q24.31, ce qui est long (q) du chromosome 12 en position 24,31



B- ATP7A(143)

Fonction :

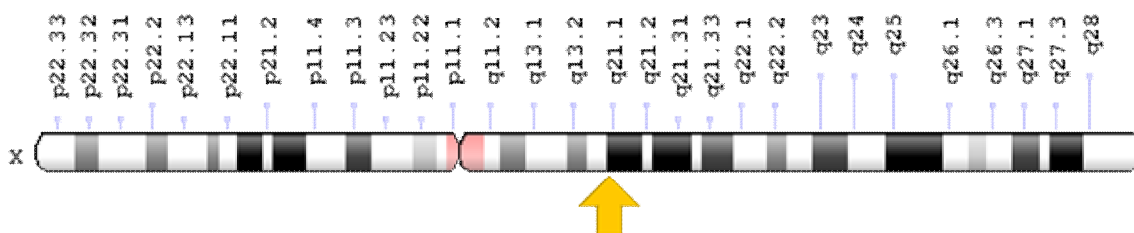
Le gène ATP7A fournit des instructions pour la fabrication d'une protéine qui est importante pour la régulation du taux de cuivre dans le corps. Le cuivre est nécessaire pour de nombreuses fonctions cellulaires, mais il est toxique lorsqu'il est présent en quantités excessives. La protéine ATP7A se trouve dans tout le corps, sauf dans les cellules hépatiques. Dans l'intestin grêle, cette protéine permet de contrôler l'absorption du cuivre par les aliments. Dans d'autres cellules, la protéine ATP7A a un double rôle et des navettes entre deux emplacements cellulaires. La protéine réside normalement dans une structure cellulaire appelée l'appareil de Golgi, ce qui modifie les protéines nouvellement produits, y compris les enzymes. Dans l'appareil de Golgi, la protéine fournit ATP7A cuivre pour certaines enzymes qui sont essentiels pour la structure et la fonction des os, la peau, les cheveux, les vaisseaux sanguins et le système nerveux. Si les niveaux de cuivre dans l'environnement cellulaire sont élevés, cependant, la protéine ATP7A se déplace vers la membrane cellulaire et élimine l'excès de cuivre à partir de la cellule.

Rapport avec cutis laxa :

Plusieurs mutations dans le gène ATP7A sont responsables d'une condition appelée le syndrome de la corne occipitale ou liée à l'X cutis laxa, qui est considéré comme une forme bénigne du syndrome de Menkes. Le syndrome de la corne occipitale est caractérisée par la peau, les dépôts de calcium en vrac et l'affaissement en forme de coin dans un os à la base du crâne (le os occipital), les cheveux crépus, et les joints lâches. La plupart des mutations qui causent le syndrome de la corne occipitale réduire mais ne supprime pas la production de la protéine ATP7A. Un déficit de cette protéine altère l'absorption du cuivre par les aliments et empêche la distribution normale des cellules dans le corps. L'alimentation a diminué de cuivre peut réduire l'activité de nombreuses enzymes contenant du cuivre, affectant la structure et la fonction des os, la peau, les cheveux, les vaisseaux sanguins et le système nerveux. L'activité réduite de ces enzymes sous-tend les caractéristiques du syndrome de la corne occipitale.

Localisation chromosomique :

Cytogénétique Lieu: Xq21.1, ce qui est long (q) bras du chromosome X à la position 21.1



C - EFEMP2(143)

❖ Fonction :

Le gène EFEMP2 fournit des instructions pour la fabrication d'une protéine appelée contenant EGF-fibulin comme matrice extracellulaire de protéines 2, qui est également connu comme fibulin-4. Cette protéine fait partie d'un groupe de protéines appelées fibulins.

Fibulins ont une variété de fonctions dans la matrice extracellulaire, qui est le réseau complexe de protéines et d'autres molécules qui se forme dans les espaces entre les cellules. On connaît peu la fonction de fibulin-4 dans la matrice extracellulaire. Elle semble jouer un rôle critique dans l'assemblage des fibres élastiques, qui sont minces faisceaux de protéines qui fournissent la force et la flexibilité du tissu conjonctif (tissu qui soutient les articulations et les organes du corps). Fibuline-4 se trouve dans les tissus et organes qui sont riches en fibres élastiques, y compris les vaisseaux sanguins, les valvules cardiaques, les poumons et la peau.

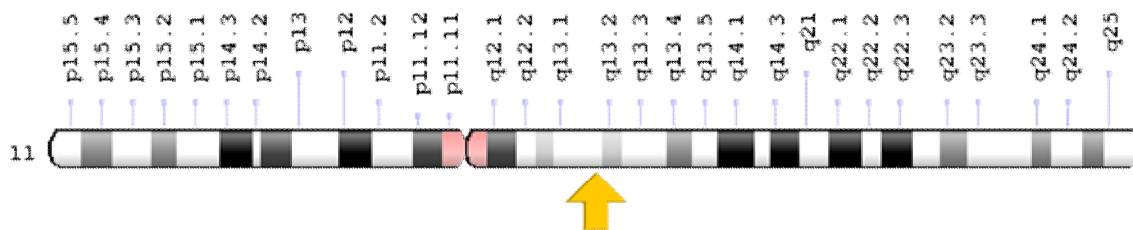
❖ Rapport avec cutis laxa :

Au moins trois mutations dans le gène EFEMP2 ont été identifiées chez les personnes atteintes Cutis Laxa. mutations EFEMP2 provoquent une forme de la maladie appelée autosomique récessive de type cutis laxa I, qui se caractérise par la peau lâche et l'affaissement, une maladie pulmonaire appelée emphysème, et des anomalies graves impliquant le cœur et les vaisseaux sanguins. Des mutations dans le gène susceptible EFEMP2 empêcher les cellules de la production de toute fibuline-4 fonctionnel. Sans cette protéine, les fibres élastiques ne peuvent pas être assemblés normalement dans la matrice

extracellulaire. Un manque de fibres élastiques normales affaiblit le tissu conjonctif de la peau, les vaisseaux sanguins, les poumons et d'autres organes. Ces défauts dans le tissu conjonctif sous-tendent les principales caractéristiques de la Cutis Laxa.

Localisation chromosomique :

Cytogénétique Lieu: 11q13.1, qui est long (q) du chromosome 11 en position 13.1



D- FBLN5(143)

Fonction :

Le gène FBLN5 fournit des instructions pour la fabrication d'une protéine appelée fibulin-5. Cette protéine fait partie d'un groupe de protéines appelées fibulins.

Fibulins ont une variété de fonctions dans la matrice extracellulaire, qui est le réseau complexe de protéines et d'autres molécules qui se forme dans les espaces entre les cellules. Dans la matrice extracellulaire, fibulin-5 semble jouer

un rôle essentiel dans l'assemblage de fibres élastiques. Ces faisceaux effilés de protéines fournissent la force et la flexibilité du tissu conjonctif (tissu qui soutient les articulations et les organes du corps). Fibulin-5 se trouve dans les tissus et les organes qui sont riches en fibres élastiques, y compris les artères en développement et les valves cardiaques, les poumons et la peau.

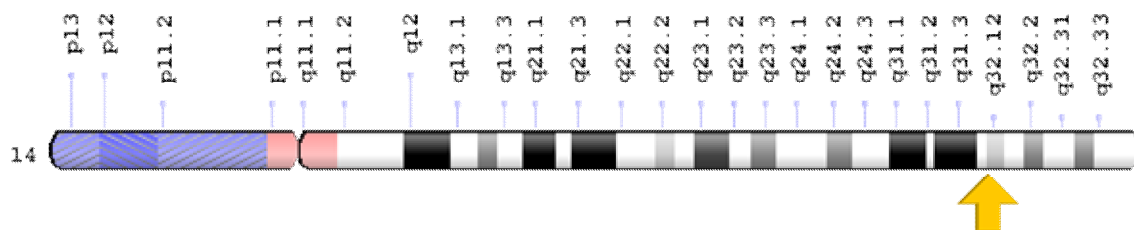
Rapport avec cutis laxa ;

Au moins quatre mutations dans le gène FBLN5 ont été identifiées chez les personnes atteintes Cutis Laxa. Des mutations dans ce gène peuvent causer deux types différents de Cutis Laxa: une forme autosomique dominante et une forme autosomique récessive. Dans le mode autosomique dominant cutis laxa, une copie du gène altéré FBLN5 dans chaque cellule est suffisante pour amener les caractéristiques de la maladie. Dans récessive autosomique cutis laxa, les deux copies du gène de chaque cellule doivent être modifiées pour conduire à la maladie. La mutation FBLN5 connu pour causer autosomique cutis laxa dominante conduit à la production d'un temps anormalement long, la version non fonctionnelle de fibulin-5. Cette protéine anormale interfère avec la fibuline-5 normale produite à partir de l'autre, une copie intacte du gène FBLN5. Par conséquent, la quantité de fibuline-5 fonctionnel dans la matrice extracellulaire est fortement réduite. Un déficit de cette protéine empêche l'assemblage des fibres élastiques, ce qui affaiblit le tissu conjonctif de la peau, des artères, des poumons et d'autres organes. Ces défauts dans le tissu conjonctif sous-tendent les principales caractéristiques de la Cutis Laxa. Autosomiques récessives résultats cutis laxa de mutations de FBLN5 qui changent des blocs de construction des protéines simples (acides aminés) dans fibulin-5. Ces mutations modifient la structure de la protéine, piégeant à l'intérieur de la cellule. Parce

que la fibuline-5 défectueux ne permet à la matrice extracellulaire, ce ne sont pas disponibles pour l'assemblage de fibres élastiques. Une pénurie de fibres élastiques normales affaiblit le tissu conjonctif dans tout le corps, conduisant à des signes et symptômes de la Cutis Laxa.

Localisation chromosomique :

14q32.12, ce qui est long (q) du chromosome 14 en position 32.12



*VII. Description
Clinique*

Cutis laxa (CL) se caractérise par des fibres élastiques anormales résultant en une peau lâche, redondante et hypoélastique. Typiquement, la peau de CL peut facilement être retirée du tissu sous-jacent et seulement lentement revient à sa position initiale. Contrairement à certaines conditions dans le diagnostic différentiel, CL n'est pas caractérisée par des ecchymoses faciles ou des cicatrices anormales. Peau redondante est souvent plus perceptible sur le cou, les mains et l'aine, mais peut également être vu sur le visage, créant une apparence de vieillissement prématuré. CL peut être hérité ou acquis. Les formes héritées incluent la CL autosomique dominante (ADCL); La CL récessive autosomique (ARCL) -I, -IIA et -IIB; Le syndrome de Urban-Rifkin-Davis (URDS); Macrocéphalie-alopécie - syndrome de CL-scoliose (MACS); Et le syndrome de tortuosité artérielle (ATS) ou X-linked CL (XLCL) (Tableau I). Bien que toutes les formes héréditaires de CL soient rares, l'ARCL a été le plus fréquemment rapporté, en particulier ARCL-II.1 En raison du chevauchement important entre ces types, la classification clinique précise peut être difficile.

Table I. Types of cutis laxa and their manifestations

	ADCL	ARCL-IA	ARCL-IB	ARCL-IIA	ARCL-IIB	ARCL-III (DBS)	XLCL	ATS	URDS	MACS
Gene defect	<i>ELN</i>	<i>FBLN4</i>	<i>FBLN5</i>	<i>ATP6V0A2</i>	<i>PYCR1</i>	Unknown	<i>ATP7A</i>	<i>SLC2A10</i>	<i>LTBP4</i>	<i>RIN2</i>
Skin laxity	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Retrognathia	No	+++	No	+++	+++	No	No	+++	+++	No
Hypertelorism	No	+++	No	No	No	No	No	++	+++	No
Prominent ears	+++	+	+++	No	No	No	++	+	+	No
Emphysema	++	++	+++	No	No	No	No	No	+++	No
Aortic aneurysm	++	+++	No	+	No	No	No	++	No	No
SVAS	No	No	+++	No	No	No	No	No	No	No
Arterial tortuosity	No	+++	+	No	No	No	++	+++	No	No
Hernias	++	+++	+++	+++	++	++	+++	++	+++	+
Bladder diverticula	No	No	+	+	No	No	+++	No	+++	No
Mental retardation	No	No	No	+++	+++	+++	+++	No	No	No
Delayed motor development	No	+	+	+++	No	+++	+++	No	No	No
Postnatal growth delay	No	++	+	+++	+++	+++	+	No	+++	No
Congenital hip dislocation	No	+	No	+	+++	++	No	No	No	No
Patent anterior fontanelle	No	No	No	+++	No	++	++	No	++	No
Joint laxity	No	+	No	+++	+++	++	++	+++	++	+++
IUGR	No	No	No	+++	+++	+++	No	No	+	No
Hypotonia	No	+	No	+++	No	++	++	No	+++	No
Glycosylation defects	No	No	No	++	No	No	No	No	No	No
Athetoid movements	No	No	No	No	+	+++	No	No	No	No
Corneal opacification	No	No	No	No	+	+++	No	No	No	No
Occipital horns	No	No	No	No	No	No	+++	No	No	No
Short and broad clavicles	No	No	No	No	No	No	+++	No	No	No
Osteoporosis	No	No	No	No	++	No	++	No	No	+
Macrocephaly	No	No	No	No*	No*	No*	No	No	No	+++
Alopecia	No	No	No	No	No	No	No	No	No	+++
Scoliosis	No	No	No	++	+	++	++	++	No	+++
Gingival hyperplasia	No	No	No	No	No	No	No	No	No	+++

ADCL, Autosomal dominant cutis laxa; ARCL, autosomal recessive cutis laxa; ATS, arterial tortuosity syndrome; DBS, De Barsy syndrome; IUGR, intrauterine growth retardation; MACS, macrocephaly-alopecia-cutis laxa-scoliosis syndrome; No, not present; SVAS, supravalvular aortic stenosis; URDS, Urban-Rifkin-Davis syndrome; XLCL, X-linked cutis laxa; +, rare case reports; ++, multiple case reports; +++, common finding.

*May have microcephaly.

I – CUTIS LAXA AQUISE

A-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 (2). La CL héréditaire se manifeste dans l'enfance

B-Signes cutanés précédant la cutis laxa acquises la naissance.

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 (3–5),
- Lésions érythémateuses diffuses(4-6-7),
- Lésions à type d'eczéma ou vésiculeuses au cours d'une dermatite herpétiforme (6,8 ,9),
- Lésions annulaires érythémateuses dans le cadre d'une panniculite lupique (10),
- Œdèmes (paupières, lèvres, oreilles, organes génitaux externes, doigts et généralisés)
- (11–12),
- Lésions érythémato-papuleuses fixes (13–14), syndrome de Sweet (15–17),

- Dermatoses aiguës bulleuses du visage (18),
- Dermite granulomateuse interstitielle (19).

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 (6,11 ,20 ,21 ,22). 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.

C-Description clinique

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 (23). Les patients de Mc Carthy et al. (3) et Voigtländer et al. (24) 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.

D - Formes cliniques

- Cutis laxa généralisée :

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 (25,26). 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 » (21,24). L'allongement des lobes d'oreilles est fréquent (19). 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 (5,22 ,27–28). 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 (29). Les muqueuses peuvent également être touchées avec luvette allongée ou muqueuse buccale plissée (6)

-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 (30–31) 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 palmo-plantaire est rare (32,30). Une localisation faciale isolée est observée dans quelques cas (33,6 ,34 ,35).

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.

-Cas particulier :cutis laxa post-inflammatoire

Marshall et al. en 1966 (36), 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 (13–16).

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 (36). L'élastolyse est limitée au revêtement cutané. Exceptionnellement, une atteinte cardiovasculaire a été rapportée (17). 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 (17). Hwang et al. (16) 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.

E -Manifestations extra-cutanées

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(1,4 ,6 ,37 ,21 ,22 ,38 ,36–39), lié aux anomalies du tissu conjonctif des septas alvéolaires, qui peut être cliniquement patent ou responsable d'une dyspnée. D'autres manifestations sont rapportées avec une moindre fréquence: hypertension artérielle pulmonaire par hypertrophie musculaire des artères pulmonaires (4,6), pneumothorax (2), bronchectasies (6), trachéomalacie (40). 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 (11,21 ,41), parfois un syndrome restrictif (37), pouvant évoluer vers un tableau d'insuffisance respiratoire chronique. Un abaissement de la capacité de diffusion pulmonaire est fréquemment observé .

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 (6,20 ,17 ,21 ,22 ,44). Plus récemment, Roussin et al. (42) 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 (43)

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 (3,6 ,21 ,45) surtout inguinales et récidivantes malgré le traitement chirurgical, des diverticules du tractus digestif (1, 6 ,11 ,21 ,22 ,45 ,44) prédominant au niveau colique, des prolapsus rectaux (11,37 ,21 ,22), des hernies hiatales et/ou diaphragmatiques (1,4 ,21 ,22 ,44) et une dilatation de la vésicule biliaire (44).

4 – Atteinte uro-génitale

L'atteinte uro-génitale est représentée par le prolapsus vaginal et/ou utérin (46,11 ,21 ,22) et le cystocèle (46,11 ,21), 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 (29,37).

5 - 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 (48,30–49,47), la polyarthrite rhumatoïde (32), le lupus érythémateux disséminé(50), la maladie cœliaque (9,20) et la sarcoïdose (8). Par ordre de fréquence, les autres maladies rapportées associées à une CL sont :

- Un syndrome néphrotique (21,28),
- Un déficit en alpha-1 antitrypsine (16,18),
- Une insuffisance hypophysaire (21,44) et un diabète (51),
- Une borréliose de Lyme (29),
- Une fièvre typhoïde (52),
- Une toxocarose (53),
- Une mastocytose systémique (56),

- Une maladie de Wilson (54),
- Une myopathie de Duchenne et une myasthénie (8,57),50
- - Un lymphome T cutané (55) et un lymphome lymphoblastique B 53)

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

F -. Description histologique

.1. Microscopie optique

❖ . Colorations standards

L'épiderme est peu modifié, le plus souvent normal (1,24), parfois légèrement atrophie (46,6 ,7 ,46 ,58). Un aplatissement du relief papillaire peut être observé (46,6).

Dans le derme, un infiltrat inflammatoire modéré est fréquemment visualisé. Il est soit de nature lymphohistiocytaire (29,33 ,48 ,7 ,12 ,18 ,22,26–59,28 ,60), soit à prédominance de polynucléaires éosinophiles (20) ou neutrophiles (10,5). 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 (,7 ,24 ,59 ,28 ,60). Bien que touchant essentiellement le tissu élastique, la CL peut s'accompagner d'anomalies des fibres de collagène (1,46 , 3,20 ,24,27,58 ,60). 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 (40,22)

❖ Colorations spéciales :

En peau lésée, les fibres élastiques sont soit quasiment absentes (37,21,24,57), soit diminuées(3, 40,5 ,6 ,7 ,20 ,12 ,28 ,36 ,58) 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 artérioles sous-cutanées est la plupart du temps normale, parfois fragmentée (44). Celle des veines peut être irrégulière, amincie et fragmentée (1).

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

❖ Immunofluorescence directe :

Rarement réalisée, elle peut ne montrer aucune anomalie (3,11,28). 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(22,60). Parfois, il existe également des dépôts de chaînes légères lambda ou de compléments C1q et C3 (45,60).

Des dépôts d'IgA sur les fibres élastiques ont été rapportés chez un patient souffrant de maladie coeliaque et de dermatite herpétiforme (9). Randle et al. (50) 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.

❖ 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 (1,8,37,21).

Les fibres élastiques peuvent être courtes et fragmentées, avec un matériel granulaire réduit souvent regroupé en amas ectopiques (1). Dans d'autres cas, elles apparaissent fragmentées avec des contours irréguliers (61,62), entourées d'une grande quantité de substance amorphe ou granulaire (63), de fibroblastes, macrophages ou polynucléaires neutrophiles (33). En périphérie, les microfibrilles sont moins nombreuses et lâchement assemblées (8,28).

Des anomalies de structure des microfibrilles sont parfois observées. Celles-ci sont raccourcies et plus fines (20) ou au contraire épaissies et rigides (24).

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

II – CUTIS LAXA HERIDITAIRE

1. Cutis laxa autosomique dominant

Découvertes cliniques. ADCL (MIM123700) peut présenter De la naissance à l'âge adulte précoce avec des découvertes cutanées essentiellement (78-79) .Les patients présentent une peau lâche, inélastique et redondante qui se détériore généralement avec l'âge(80,81). Les traits caractéristiques du visage incluent une apparence vieillie, un philtrum long, un front haut, un grand fémur Les lobes des oreilles et le nez en bec (Fig 8, A).

Les manifestations systémiques peuvent varier de légères à sévères, y compris les complications cardiaques et pulmonaires telles que les bronchiectasies et l'emphysème (Fig.8, B) .(82-83) Beaucoup de patients vivent une vie normale(84), bien que certains patients souffrent de problèmes systémiques plus graves, Des anévrismes (Fig.8, C)(81) une maladie pulmonaire congénitale sévère et une maladie de l'artère pulmonaire. (85) Pour prévenir les complications qui menacent la vie, l'échocardiographie et les tests de fonction pulmonaire sont recommandés. Il existe une variabilité intrafamiliale marquée de la peau et d'autres manifestations systémiques (Fig.8, D). Environ 30% des patients atteints d'ADCL ont des mutations de novo sans antécédents familiaux (Fig. 8, D).

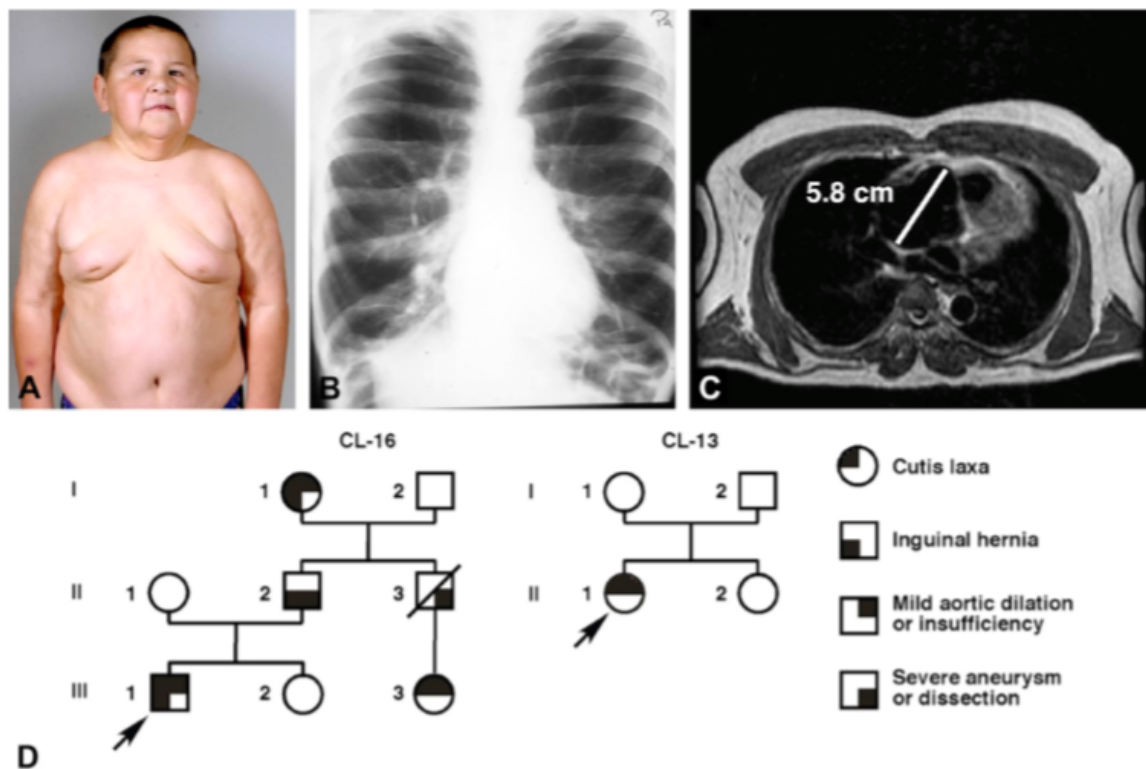


Fig. 8 Manifestations and inheritance of autosomal dominant (AD) cutis laxa (CL). **A**, Photograph of patient at age 13 years. **B**, Chest X-ray of 51-year-old patient with severe emphysema shown by bilateral hyperexpanded lung fields (reprinted with permission¹⁶). **C**, Magnetic resonance imaging of aortic root in patient indicates aneurysm of 5.8 cm (*white bar*). **D**, Pedigrees of family with AD inheritance with variable expression (CL-16) and family with ADCL caused by de novo *elastin* mutation (CL-13) (reprinted with permission¹³).

2 – cutis laxa autosomique récessive de type I

❖ Découvertes cliniques :

Manifestations de l'ARCL-I(MIM219100) commencent à la naissance avec des faciès anormaux, Plis redondants autour du visage et du cou, et(Figure 9, A à C) .(86-88) Comparé à ADCL, ARCL-I est plus souvent associée à des Complications systémiques, en particulier l'emphysème et les défauts diaphragmatiques, la tortuosité artérielle et les anévrismes(Fig.9, D et E) .(87,89,90) Laxité articulaire et une hypotonie musculaire est également observée (Fig.9, C).

De nombreux patients meurent de complications pulmonaires ou cardiaques Dans la petite enfance (87,89,90) Mental et moteur Sont habituellement normaux(86 ,91 ,92)

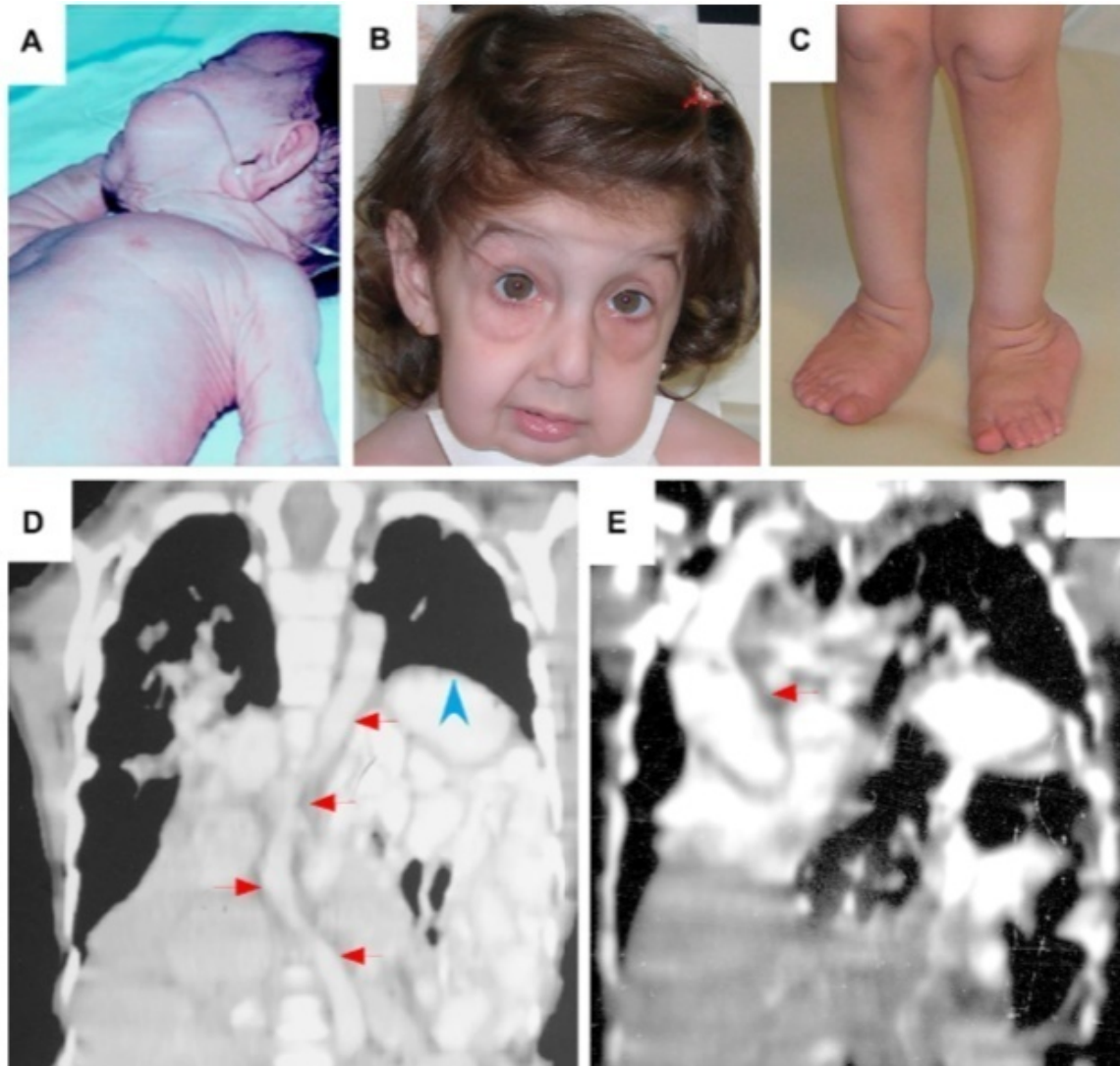


Fig. 9 . Manifestations of autosomal recessive cutis laxa type I. **A**, Redundant skin and large ears in patient with *fibulin-5* mutation (reprinted with permission²³). **B**, Sagging cheeks and periorbital area, reverse-V eyebrows, long philtrum, and large ears in patient with *fibulin-4* mutation. **C**, Redundant skin and joint laxity on the legs of a patient with ARCL-I (reprinted with permission³¹). Computed tomography images of tortuous aorta (*arrows*) and diaphragmatic hernia (*arrowhead*) in patient with *fibulin-4* mutation (**D**) and aortic aneurysm (*arrow*) in patient with *fibulin-4* mutation (**E**).

3 -Cutis laxa autosomique récessive de type II

Découvertes cliniques. Il existe 2 formes d'ARCL-II: ARCL-IIA

(MIM219200, type Debre) et ARCL-IIB (MIM612940). Contrairement à l'ARCL-IIB, l'ARCL-IIA peut présenter des défauts de N- et O-glycosylation qui peuvent être détectés par analyse par focalisation isoélectrique des protéines sériques transferrine (N-glycosylation) et apolipoprotéine CIII (O-glycosylation)(93). L'ARCL-IIA comprend des anomalies du système nerveux moteur plus fréquentes, des anomalies cardiovasculaires, une fontanelle antérieure patente et une prédominance féminine. L'ARCL-IIA peut être associée à des défauts graves du système nerveux central tels que la pachygyrie (figure10), la microcéphalie, l'hypotonie, les crises épileptiques, la myopie, la neurodégénérescence et les malformations de Dandy- Walker(94,95). Les caractéristiques de l'ARCL- IIB se chevauchent celles de geroderma osteodysplasticum, ARCL-IIA / syndrome de peau ridée et syndrome de De Barsy (DBS). ARCL-IIB se caractérise par une peau inélastique ridée, en particulier sur la face dorsale et l'abdomen; Luxation de la hanche; Retard de croissance intra-utérin et postnatal; Et le retard de développement (96-97). Les caractéristiques distinctives comprennent l'ostéoporose et le faciès dysmorphique triangulaire, avec apparence progéroïde, nez bulbaire, prognathisme, hypotelorisme, plis épicanthal, sclère bleue, grandes oreilles et microcéphalie.(96-97) .



Fig.10 Manifestations of autosomal recessive cutis laxa type II. **A**, Redundant and wrinkled skin in patient. **B**, Craniofacial features include short nose, broad nasal bridge, down-slanting palpebral fissures, bitemporal narrowing, broad forehead, and retrognathia. **C**, Brain magnetic resonance imaging showing thickening of gray matter and pachygyria (image reprinted with permission⁴⁴).

4 -ARCL type III (DBS) :

Découvertes cliniques. DBS est également connu sous le nom de ARCL-III (MIM219150), le syndrome progéroïde de De Bary ou CL-cornéen trouble-retard mental syndrome.(98) Parmi les caractéristiques distinctives comprennent l'opacification cornéenne bilatérale, l'apparence progéroïde, réduit la graisse sous-cutanée et les mouvements au début de la vie.(98-99).

5 -Le syndrome d'Urban-Rifkin-Davis :

Les complications respiratoires sont souvent fatales au cours de la petite enfance et incluent l'emphysème, l'atelectasie, la trachéomalacie et la hernie diaphragmatique (fig.11). Les complications respiratoires sont souvent mortelles au cours de la petite enfance et incluent l'emphysème, l'atelectasie, la trachéomalacie et la hernie diaphragmatique. , A et B) (100). La distension gastro-intestinale, la diverticulose, les sténoses et les tortuosités sont fréquentes (Fig.11, C et D) .61 Les anomalies des voies urinaires comprennent l'hydronéphrose Et la diverticulose (Fig11, E) .(100) Le LTBP4 code la protéine 4 de liaison au TGF-b latente, ce qui aide à localiser le complexe TGF-b latent en microfibrilles de fibrilline dans la matrice extracellulaire.(100-101)

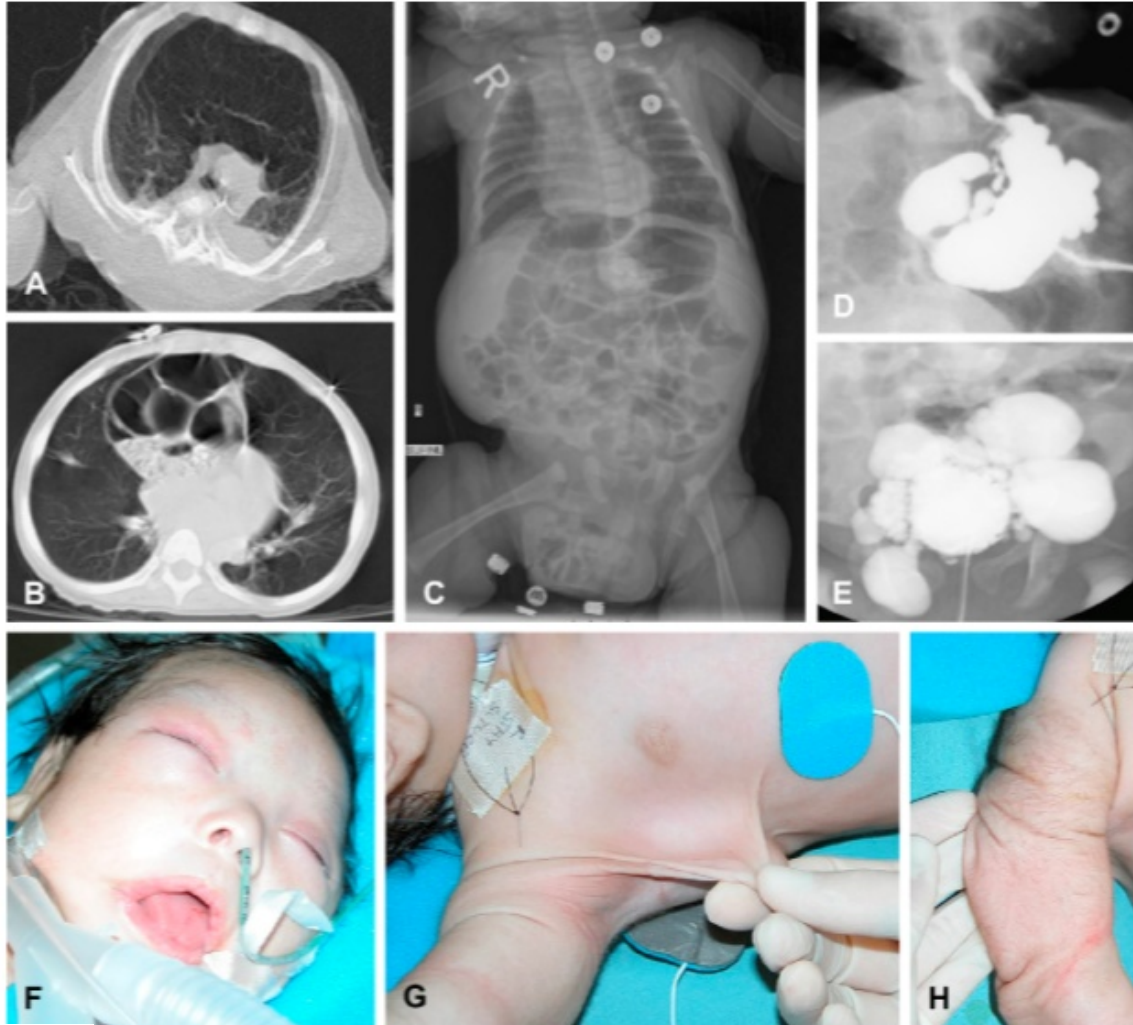


Fig. 11 Manifestations of Urban-Rifkin-Davis syndrome. Chest computed tomography images showing hyperinflation of anterior and atelectasis of posterior lung (**A**) and parasternal diaphragmatic hernia and cystic and atelectatic changes in lung (**B**). **C**, X-ray image of patient with dilated intestines, laterally displaced liver, and inguinal hernia. **D**, Stomach diverticula. **E**, Bladder diverticula. **F**, Craniofacial features include flattened mid face, wide nasal bridge, long philtrum, micrognathia, hypertelorism, periorbital fullness, and receding forehead. **G** and **H**, Redundant skin. Images reprinted with permission.⁶¹

6. Syndrome de MACS(macrocéphalie-alopécie-cutis laxa-scoliose)

Basel-Vanagaite et al(102) ont décrit le syndrome MACS dans une famille israélo-arabe avec une peau redondante dépendante de l'âge, une macrocéphalie, des fentes palpébrales obliques, des paupières tombantes, des lèvres évasées, une hypertrophie gingivale, des anomalies dentaires, des cheveux rares, une hypermobilité articulaire, une scoliose et voix haut perchée. Le RIN2 joue un rôle dans le trafic endocytaire et sert de facteur d'échange guanine pour Rab5, un guanosine triphosphate qui régule la membrane et la protéine trafic. (102 -103)

7 - Syndrome de tortuosité artérielle

ATS (MIM208050) est un état autosomique récessif caractérisé par l'allongement et la tortuosité des artères majeures et la laxité cutanée variable.(104-108) Les complications distinctives comprennent les anévrismes vasculaires, les dissections et les sténoses.(105-106-108)La mort peut se produire dans la petite enfance, Des phénotypes plus doux ont été décrits (108). L'ATS est causée par des mutations inactivantes dans SLC2A10, qui code pour GLUT10, un membre de la famille des transporteurs de glucose.(107,108) GLUT10 a récemment été localisé dans la mitochondrie .

transportant dehydroascorbic acid .Les mutations entraînent une mauvaise régulation des gènes sensibles au glucose et l'activation de la voie de signalisation du TGF- β .(107))Cliniquement, l'ATS ressemble au syndrome de Loeys-Dietz, qui est causé par des mutations dans les récepteurs TGF- β et caractérisé par une tortuosité artérielle généralisée, L'hypertelorisme, la lèvre bifide et la fente palatine.(109)

8 –XLCL(syndrome du cornet occipital) / Menkesdisease

Découvertes cliniques. XLCL (MIM304150) (Tableau II), également appelé syndrome du cornet occipital, était autrefois classé comme syndrome d'Ehlers-Danlos (EDS) de type IX. XLCL et la maladie de Menkes (MIM309400) sont alléliques, existant le long d'un spectre, avec XLCL représentant la forme la plus douce.(110) Les patients avec XLCL démontrent des exostoses descendantes sur les os occipital, dans les insertions tendineuses des muscles sternocleidomastoïdien et trapèze. La maladie de Menkes peut également montrer des cornes occipitales. Les cornes occipitales deviennent plus proéminentes avec l'âge et peuvent être palpées ou trouvées sur des radiographies. (111-112) Bien que les patients atteints de XLCL aient principalement des problèmes de tissu conjonctif, les patients atteints de la maladie de Menkes présentent des anomalies neurologiques plus sévères, présentant généralement un retard de développement de 2 à 3 mois, une hypotonie, des convulsions et un retard de croissance (Fig.12) La maladie de Menkes est souvent mortelle à l'âge de 4 ans. Les patients atteints de XLCL présentent une peau ridée hyperextensible avec un faciès tombant à la naissance.(110-111,113-114) Avec l'âge, on observe d'autres observations: diverticules de la vessie, infections des voies urinaires, hernies inguinales, hypotension orthostatique, diarrhée et anomalies squelettiques.(110-111,113-114) Des cheveux grossiers et coincés avec le pili torti peuvent être vus.(110-111,115)

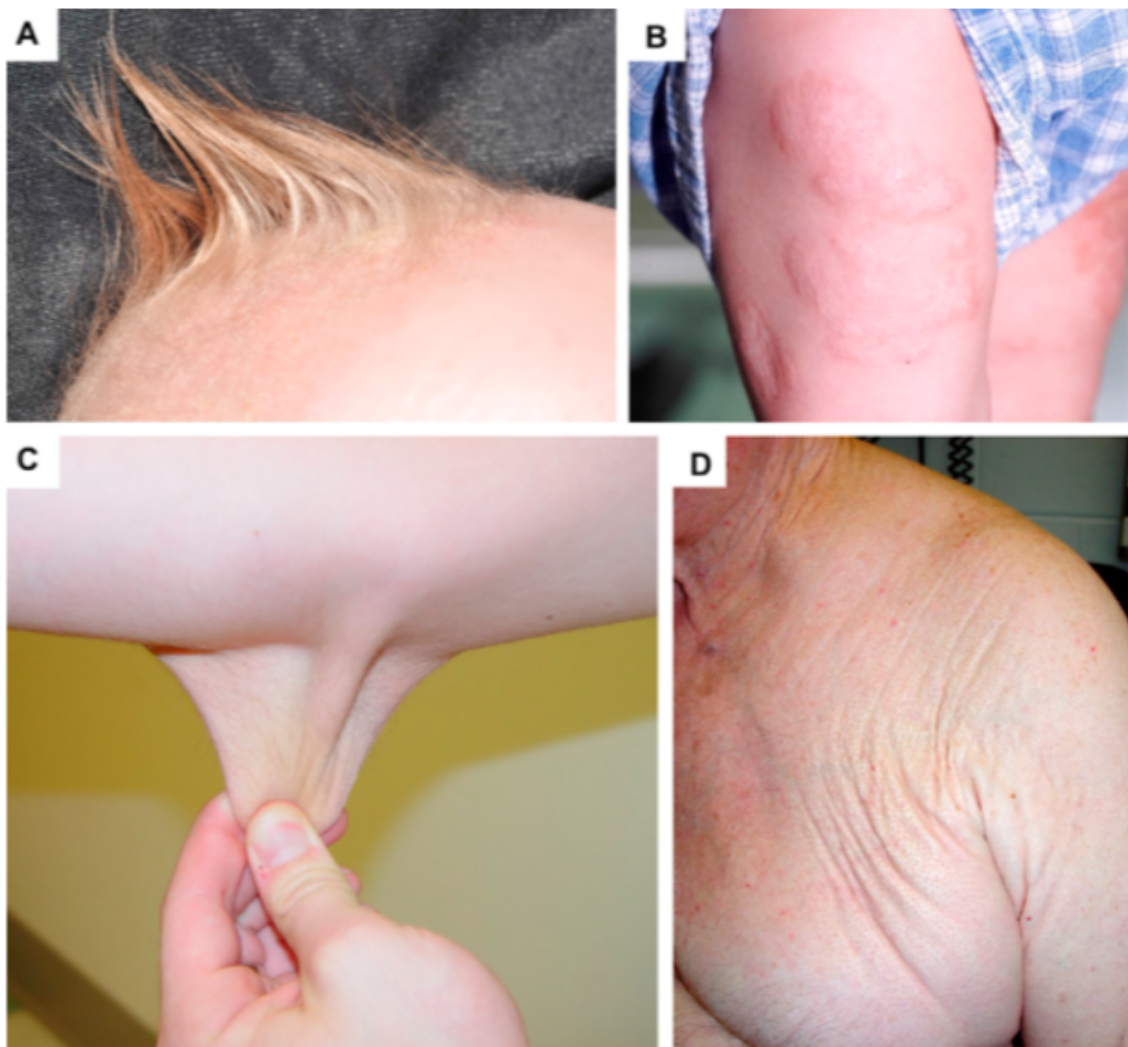


Fig.12 Phenotype in Menkes syndrome and other conditions with lax skin. **A**, Lightly pigmented, sparse hair and seborrheic dermatitis in 2-year-old boy with Menkes syndrome. **B**, Child with lax skin in areas of prior Sweet syndrome (Marshall syndrome). **C**, Hyperextensible skin in patient with Ehlers-Danlos syndrome. **D**, Thickened xanthoma-like plaques creating “plucked chicken”-like appearance in patient with pseudoxanthoma elasticum.

Tableau II. Cutis laxa lié à l'X (corne occipital Syndrome) anomalies associées

Génétique defecte ATP7A; Allélique à la maladie de Menkes

Anomalies cutanées

Lax, peau inélastique

faciès anormal

Dolichocéphalie

front proéminent

Bouche haute arquée

Long philtrum

Nez crochu

Fentes palpébrales inclinées vers le bas

Long cou

Oreilles protubérantes

Cheveux grossiers ou coincés

Pili torti

Peau / cheveux hypopigmentés

Perte de tissu sous-cutané

veines proéminentes

Anomalies cardiovasculaires

Allongement et torsion de l'artère carotide

Tortuosité des artères cérébrales

Anévrismes de l'artère splénique et hépatique

Arythmies cardiaques

Anomalies gastro-intestinales

La diarrhée

Ulcère gastrique

Diverticules du côlon

Sténose pylorique

Anomalies musculo-squelettiques

cornes occipitales

hernies inguinales

Clavicules courtes et larges

Hypermobilité articulaire

Dislocations articulaires

Contractures des coudes et des genoux

Retard de croissance postnatale

Pectus excavatum / carinatum

Pes planus

Genu valgum

os de wormian

Ostéopénie / ostéoporose

Coxa valga

Atrophie musculaire

Police antérieure fontanelle

Émail gris des dents

Spicules sur les incisives

Anomalies génito-urinaires

Diverticules de la vessie

*VIII. Diagnostic
différentiel*

1-LE SYNDROME D'EHLERS-DANLOS (SED)(76):

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.

2- SYNDROME DE COSTELLO : (128,129,130,131)

Il doit être inclus dans le diagnostic différentiel de CLC avec retard de croissance et retard psychomoteur.

C'est un syndrome qui comporte un retard de croissance post-natal sévère comme premier signe clinique, avec des manifestations faciales caractéristique, une peau flasque, hyper élastique et papillomateuse, ce caractère devient plus évident avec l'Age. Les enfants atteints ont une nature heureuse avec un léger retard mental.

Il est très rare, seulement neuf cas sont publiés dans la littérature.

Histologiquement, fragmentation des fibres élastiques avec manque de points anastomotique, aspect ultra structural apparenté à celui de CLC. Les deux affectations peuvent avoir une pathogénie commune.

3- LA GERODERMIE OSTEODYSPLASTIQUE HEREDITAIRE :

Ce curieux syndrome, initialement décrit par Franceschetti , en 1949, à partir d'une famille avec cinq sujets atteints , ensuite réétudiée par Boreux , en 1969 . les sujets atteints de petite taille, le visage rappelle celui des ' nains de WALT DISNEY' . avec un nez chamu , des joues pendantes et une expression gicheuse , ou un aspect avec des joues roses et gonflées avec un nez pointu et de grandes oreilles .

la peau présente des plis diffus un peu atrophiques , plus importantes aux extrémités , au niveau du cou et de l'abdomen . le réseau veineux est apparent .

Il existe des anomalies osseuses très particulières : une ostéoporose généralisée , une platyspondylie , des déformations de la colonne vertébrale et des anomalies épiphysaires des os longs .

On peut noter également une hyperlaxité articulaire des mains et des pieds et des luxations congénitales de la hanche.

Ces anomalies cliniques sont présentes dans la CLC Type III et cutis laxa secondaire au SED III et VII.

Histologiquement, il y a une fragmentation des fibres élastiques.

Ce syndrome est d'hérédité et de mécanismes moléculaires non prouvés (121).

4- « LES BEBES MICHELIN » (132)

Il s'agit d'enfants dont le physique rappelle le « BIBENDUM » de la publicité des pneus Michelin, par l'existence de bourrelets diffus. Cet aspect correspond à l'existence d'un nævus lipomateux géant, ou d'un nævus musculaire généralisé.

Les plis s'atténuent avec la croissance, la peau s'épaissit et il apparaît une hyperpilosité.

D'autres anomalies se relèvent : une comitialité, un retard psychomoteur et une hyperlaxité articulaire.

5- LA PROGERIA :

Décrite par Gilford , cette affection a pour synonyme « nanisme sénile » . l'aspect générale de ces enfants rappelle celui d'un vieillard ; amaigrissement, faciès vieilli , ridé . la peau est fine et amincie , appliquée directement contre les muscles sous-jacents qui peuvent paraître faussement hypertrophié . ceci par l'absence du pannicule adipeux .

Il peut exister également un retard de fermeture des fontanelles et une déminéralisation osseuse (132) .

6 -LE VIEILLISSEMENT CUTANE (141):

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'anéto dermie

L'anéto dermie 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 MMP et celui des inhibiteurs cellulaires.

Un infiltrat périvasculaire lymphocytaire ou plasmocytaire est fréquemment associé avec des cellules géantes multinuclées et des granulomes (72). Les anéto dermies 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 (anéto dermie, sclérotiques bleutées, ostéogénèse imparfaite). Secondaires, elles surviennent suite à des lésions infectieuses (syphilis, borréliose de Lyme, lèpre, tuberculose), de mastocytose ou tumorales (142).

-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 (142).

-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 (65).

-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 (65).

-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 sécréteur d'élastase a également été suggéré (142).

-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 (65).

- 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 goître euthyroïdien définit le syndrome d'AfferAscher. Il peut être associé à une amylose systémique. Histologiquement, il correspond à une quasi-disparition des fibres élastiques au niveau des paupières (142).

-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) (76):

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 multinuclées. 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.

*IX. Conduite
thérapeutique*

I. CUTIS LAXA ACQUIS

Il n'existe aucun traitement médical à ce jour dans la CLA (72,74)

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(3,5 ,22 ,30 ,31 ,71).

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 (68).

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 (72,73). 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 (72). Tamura et al. (74) 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 (72).

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 (53).

Roussin et al. (42) rapportent un cas d'anévrisme du sinus coronaire avec insuffisance aortique traité avec succès par pontage coronaire et remplacement valvulaire.

II – CUTIS LAXA HERIDITAIRE

A-Traitement médical :

Il n'existe , à l'heure actuelle , aucun traitement à visée étiologique . En 1962 Monnet a tenté un traitement par le Flacitran® , Un chélateur magnésien , pendant deux mois , sur un trajet présentant une cutis laxa . Aucun n'est obtenu . Dans les autres observations de la littérature, aucune thérapeutique n'est pas prescrite .

Le traitement de la cutis laxa est purement symptomatique (133)

-Des corticoïdes à visée anti –dyspnéisante en cas d'emphysème pulmonaire.

Une antibiothérapie en cas de surinfection pulmonaire , ou d'autres infections .

Un traitement digitalo-diurétique peut être indiqué en cas d'insuffisance cardiaque.

B-Traitement chirurgical :

Il faut insister sur les problèmes psychologiques qui vont apparaître chez l'enfant et s'aggraver progressivement). Ce sont des enfants dont on se moque à l'école. Thomas 1993 (134) rapporte le cas d'une fille de dix ans qui, à cause de son apparence laide était toujours méprisée par ses condisciples à l'école et injuriée de vieille dame, bouledogue.

Le préjudice est tel qu'il peut s'accompagner d'un retentissement psychologique très important (116).

Il n'y a pas de véritable amélioration spontanée même si les plis cutanés deviennent moins amples avec la croissance. La seule aide pour ces enfants est la chirurgie correctrice et non esthétique. (135). Elle est possible que s'il n'y a pas de contre-indications anesthésiques dues à une atteinte cardio-vasculaire ou pulmonaire sévère.

Différentes types de chirurgie peuvent être proposés :

➤ La chirurgie plastique est très souvent pratiquée. Elle ne présente pas de difficulté particulière car il n'y a pas de problème de cicatrisation, pas de fragilité cutanée ni vasculaire. Il n'y a pas non plus de problème d'hémostase.

Les résultats du lifting sont très positifs dans un premier temps, mais à long terme, il y a récurrence (136).

Les interventions correctrices devront être itératives dans la mesure où il n'apparaît pas de complication viscérale contre-indiquant l'acte opératoire.

➤ D'autres interventions peuvent être utiles :

- La correction des hernies inguinales ou hiatales (138, 139).
- La correction de la luxation de la hanche (138).
- Une blépharoplastie (135).
- Cure d'un prolapsus génital (137).

- indications selon la forme de CLC :

- cutis laxa autosomique dominante : le problème est avant tout esthétique .

•cutis laxa autosomique récessive : le pronostic est sévère le décès survient souvent au cours des premières années de la vie . le problème esthétique passe au deuxième plan.

-La chirurgie correctrice précoce peut être esthétiquement et psychologiquement bénéfique pour les enfants atteints de déformations faciales sévères.

Elle peut être recommandée sans aucune crainte des complications observées dans les autres syndromes avec hyper- élasticité cutanée à condition d'éliminer toute contre-indication anesthésique .

X. Conseil génétique

Il importe de déterminer le mode de transmission de CLC afin de pouvoir établir le risque de récurrence ultérieure :

- 25% dans la forme autosomique récessive .
- 50% dans la forme autosomique dominante .

Un diagnostic anténatal peut être proposé aux familles présentant la forme autosomique dominante de CLC , dans laquelle , tassabehji et coll. 1998 ont identifié une mutation du gène de l'élastine (122) .

Dans les formes sévère autosomique récessive , il n'existe actuellement aucun diagnostic anténatal . une fœtoscopie avec biopsie cutanée pourrait être envisagée afin de proposer une éventuelle interruption thérapeutique de grossesse (ITG) .Cependant , à la date où il sera pratiqué , cet examen ne permet pas de donner une analyse suffisamment précise du tissu élastique .On ne sait pas à quel moment de la grossesse débute l'élastolyse (124,140) .

XI. Conclusion

La cutis Laxa reste une pathologie rare. L'éthiopathologie mal connue, qui se manifeste par un polymorphisme clinique cutané et extra-cutané, existe sur 2 formes acquise et héréditaire.

Le traitement est symptomatique, comporte le traitement des lésions associées, et une chirurgie esthétique pour la forme cutanée, sans oublier le soutien psychologique.

un conseil génétique et un diagnostic anténatal peuvent être proposés pour les formes héréditaires.



XII. Résumé

Résumé

Titre : Cutis Laxa : étiopathogénie et manifestations cliniques

Auteur : Anas Antar

Mots clés : Cutis Laxa – mutation génétique – emphysème pulmonaire - chirurgie plastique

La cutis Laxa est une pathologie rare du tissu élastique, caractérisé par un état d'inélasticité et de relâchement cutané secondaire à désaltérations du tissu élastique, les fibres élastiques sont diminuées, raccourcies et fragmentées, l'étiopathogénie est mal connue cependant la mutation génétique pour la forme héréditaire, et l'association de plusieurs hypothèse dans sa forme acquise.

En effet il s'agit du déficit du système élastase, d'anomalie métabolisme du cuivre, de réaction inflammatoire à prédominance polynucléaire neutrophile et macrophage, du désordre immunologique et de mutation génétique.

La forme acquise se manifeste par un polymorphisme clinique, avec des signes extra-cutanés à savoir : l'atteinte pulmonaire, cardiovasculaire, digestive, urogénitale, et l'association à d'autre pathologie en particulier la gammopathie monoclonale et maladies de systèmes.

En ce qui concerne la forme héréditaire on note en plus,des signes musculo-squelettiques et un syndrome dysmorphique.

Actuellement il n'existe pas de traitement à visée étiologique, traitement symptomatique. La chirurgie plastique peut être utilisée pour améliorer l'esthétique.

Pout l'avenir le mode de transmission des formes héréditaires incite un conseil génétique et un diagnostic anténatal

Abstract

Title: Cutis Laxa : pathogeny and clinicals manifestations

Author : Anas Antar

Keywords : Cutis laxa – genetic mutation- pulmonary emphysema – plastic surgery

Cutis Laxa is a rare disease of the of elastic tissue, Characterized by a state of inelasticity, and cutaneous relaxation Secondary to alteration of elastic tissue, the elastic fibres are decreased, shortcut and fragmented. The pathogeny are poorly known, however the genetic mutation for the heritable form, and association of many hypothesis for the acquired form.

.Indeed it is the deficit of the elastase system, anomaly copper metabolism, inflammatory reaction predominantly polynuclear neutrophil and macrophage, immunological disorder and genetic mutation.

The acquired form is manifested by a clinical polymorphism with extra-cutaneous signs to know: pulmonary, cardiovascular, digestive, urogenital affects and association with other pathology in particular the monoclonal gammopathy and systemic disease.

We find in heritable forme, in addition to the previous symptoms, a musculoskeletal signs and dysmorphic syndrome.

Currently, there is no etiologic treatment, the treatment is symptomatic. The plastic surgery can be used for aesthetic improvement

.For the future, the mode of transmission of hereditary forms incites a genetic counseling and antenatal diagnosis.

المخلص

العنوان: تهْدُلُ الجُلْد: الإِمرَاضُ والمَظَاهِرُ السَّرِيرِيَّة

المؤلف: أنس عنتر

الكلمات الأساسية: تهْدُلُ الجُلْد- طَفَرَة جِينِيَّة-دُفَاح رَنْوِي – جِرَاحَةً بَرِيَّةً (تَجْمِيلِيَّة)

يُعتَبَرُ تَهْدُلُ الجُلْد مَرَضًا نَادِرًا لِلنَّسِيجِ المَطَاطِي (المَرْن)، يَتَمَيَّزُ بِحَالَةٍ عَدَمِ المَرَانَةِ وَارْتِخَاءِ جُلْدِي ثَانَوِيَّةٍ نَتِيجَةً لاختلال للنسيج المطاطي، وتناقص وتقصير وانقسام الألياف المطاطية. يضل الإِمرَاضُ غَيْرَ وَاضِحٍ، لَكِنْ يَنْتُجُ عَنِ طَفَرَةِ جِينِيَّةٍ فِي الشَّكْلِ الوَرَاثِيِّ، وَتَرَابُطٍ مَجْمُوعَةٍ فَرَضِيَّاتٍ فِي الشَّكْلِ المَكْتَسَبِ.

يَتَعَلَقُ الأَمْرُ بِنَقِيصَةٍ فِي نِظَامِ الإِيلاسْتِاز، وَشَذُوزٍ فِي اسْتِقْلَابِ النَحَاسِ، وَتَفَاعُلٍ التَّهَابِيِّ تَسْوَدُ فِيهَا مَفْصَصَاتُ النَوَاةِ وَالعَدَلَاتِ وَالبَلْعَمِيَّاتِ، وَاضْطِرَابٍ مَنَاعِيٍّ وَطَفَرَةِ جِينِيَّةٍ.

يَتَمَيَّزُ الشَّكْلُ المَكْتَسَبُ بِتَعَدُّدِ الأشْكَالِ السَّرِيرِيَّةِ مَعَ أَعْرَاضٍ خَارِجِ الجُلْدِ، خَاصَّةً الإِصَابَةُ الرُّئُويَّةَ وَالْقَلْبِيَّةَ الوَعَائِيَّةَ وَالهَضْمِيَّةَ وَالبُولِيَّةَ التَّنَاسَلِيَّةَ، وَتَرَابُطٍ مَعَ أَمْرَاضٍ أُخْرَى كَالْإِغْتِلَالِ الغَامَّائِيِّ الأَحَادِيَّةِ النَّسِيلَةِ وَالأَمْرَاضِ المَجْمُوعِيَّةِ. نَجْدُ فِي الشَّكْلِ الوَرَاثِيِّ، إِضَافَةً إِلَى الأَعْرَاضِ السَّابِقَةِ، أَعْرَاضًا عَضَلِيَّةً هَيْكَلِيَّةً وَمُتَلازِمَةً خَلَلِ البَنِيَّةِ.

حَالِيَا، لَا يَوجَدُ عِلاَجٌ سَبَابِيَّاتِيٍّ، وَإِنَّمَا نَكْتَفِي بِالعِلاَجِ الأَعْرَاضِيِّ عَنِ طَرِيقِ الجِرَاحَةِ الرَّأبِيَّةِ لِلتَّحْسِينِ الجَمَالِيِّ.

تَتَطَلَّبُ مَعْرِفَةُ طَرَزِ الاتِّقَالِ فِي الأشْكَالِ الوَرَاثِيَّةِ تَوْعِيَّةً وَرَاثِيَّةً وَتَشْخِيسًا قَبْلَ الوِلَادَةِ.



XIII- Bibliographie

- [1] Hashimoto K, Kanzaki T. *Cutis laxa. Ultrastructural and biochemical studies. Arch Dermatol.* 1975;111:861–73.
- [2] FuiuagaSavescu L. *Cutis laxa acquise et gammopathie monoclonale: revue de la litterature à partir d'un cas clinique. ThMédecineGénérale, Rouen.* 2005.
- [3] McCarty MJ, Davidson JM, Cardone JS, Anderson LL. *Cutis laxa acquisita associated with multiple myeloma: a case report and review of the literature. Cutis.* 1999;57:267–70
- [4] Kirkorian M. *Cutis laxa et élastolyse diffuse. Th Dermatologie, Lyon.* 1980.
- [5] 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.
- [6] Reed WB, Horowitz RE, Beighton P. *Acquired cutis laxa. Primary generalized elastolysis. Arch Dermatol.* 1971 103:661–9
- [7] Nanko H, Jepsen LV, Zachariae H, Sogaard H. *Acquired cutis laxa (generalized elastolysis): light and electron microscopic studies. ActaDerm. Venereol.* 1979;59:315– 24.
- [8] Lewis FM, Lewis-Jones S, Gipson M. *Acquired cutis laxa with dermatitis herpetiformis and sarcoidosis. J. Am. Acad. Dermatol.* 1993; ;29:846–8

- [9] *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 .
- [10] *Delisle BR, Schanne R, Gilbert M. Generalized post-inflammatory cutis laxa associated with lupic panniculitis. Ann Dermatol Venereol. 1990 ; ;117:841–4 .*
- [11] *Scott MA, Kauh YC, Luscombe HA. Acquired cutis laxa associated with multiple myeloma. Arch Dermatol. 1976 ;112:853–5 .;*
- [12] *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*
- [13] *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*
- [14] *Verhagen AR, Woerdeman MJ. Post-inflammatory elastolysis and cutis laxa. Br. J. Dermatol. 1975;92:*
- [15] *Fontenelle E, Almeida APM, Souza GMA de A. Marshall's syndrome. An Bras Dermatol. 2013;88:279–82.*

- [16] *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*
- [17] *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. PediatrDermatol. 2009 ; ;26:358–60*
- [18] *Fornieri C, Quaglino D, Lungarella G, Cavarra E, Tiozzo R, Giro MG, et al. Elastinproduction and degradation in cutis laxa acquisita. J InvestDermatol. 1994; ;103:583–8*
- [19] *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.*
- [20] *Kerl H, Burg G, Hashimoto K. Fatal, penicillin-induced, generalized, postinflammatoryelastolysis (cutis laxa). Am J Dermatopathol. 1983;5:267–76*
- [21] *Harris R, Heaphy M, Perry H. Generalized Elastolysis (cutis laxa). Am. J. Med. 1978; ;65:815–22.*
- [22] *Cho SY, Maguire RF. Multiple myeloma associated with acquired cutis laxa. Cutis. 1980; ;26:209–11.*
- [23] *Melone M. La cutis laxa généralisée acquise: à propos d'une observation. ThDermatologie, Nancy. 1996.*

- [24] Voigtländer V, Arnold ML, Neu P, Anton-Lamprecht I, Jung EG. *Cutis laxa acquise avec amyloïdose cutanée et paraprotéïnémie (IgGkappa)*. *Ann DermatolVenereol*. 1985; 112:779–80.
- [25] Chun SI, Yoon J. *Acquired cutis laxa associated with chronic urticaria*. *J. Am. Acad. Dermatol*. 1995;33:896–9
- [26] 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*. *ActaDerm. Venereol*. 2010; ;90:406–8
- [27] 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.
- [28] 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
- [29] Ozkan S, Fetil E, Günes AT, Bozkurt E, Sahin T, Erkizan V, et al. *Cutis laxa acquisita: is there any association with Borreliaburgdorferi?* *Eur J Dermatol*. 1999; 9:561–4.
- [30] Yoneda K, Kanoh T, Nomura S, Ozaki M, Imamura S. *Elastolytic cutaneous lesions in myeloma-associated amyloidosis*. *Arch Dermatol*. 1990; 126:657–60.
- [31] Martín L, Requena L, Yus ES, Furio V, Fariña MC. *Acrolocalized acquired cutis laxa*. *Br. J. Dermatol*. 1996; 134:973–6.

- [32] *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.*
- [33] *Bouloc A, Godeau G, Zeller J, Wechsler J, Revuz J, Cosnes A. Increased fibroblast elastase activity in acquired cutis laxa. Dermatology. 1999; ;198:346–50.*
- [34] *Mehta B, Amladi S. Acquired localized cutis laxa of the face: a rare presentation. PediatrDermatol. 2011; ;28:421–3.*
- [35] *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.*
- [36] *Marshall J, Heyl T, Weber H. Post-inflammatory elastolysis and cutis laxa. S. Afr. Med. J. 1996;40:1016–22*
- [37] *Ting HC, Foo MH, Wang F. Acquired cutis laxa and multiple myeloma. Br. J. Dermatol. 1984; ; 110:363–7.*
- [38] *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*
- [39] *Sun X-F, Liu Y-H, Xiao Y, Liu T, Zhong X. Emphysema associated with acquired cutis laxa. Chin. Med. J. 2013; 126:1194.*
- [40] *Wanderer A, Ellis E, Goltz R, Cotton E. Tracheobronchiomegaly and acquired cutis laxa in a child. Pediatrics. 1969 ;44:709–15.*

- [41] 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
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] Bettman A. Excessively relaxed skin and the pituitary gland. *Plast. Reconstr. Surg.* 1955. ;15:489–501.
- [45] Krajnc I, Rems D, Vizjak A, Hödl S. Erworbenegeneralisierte cutis laxa mitparaproteinämie (IgG-lambda) : immunfluoreszenzstudie, klinischer und histologischerbefundmitliteraturübersicht. *Hautarzt.* 1996; ;47:545–9.
- [46] Carney R, Nomland R. Acquired loose skin (chalazoderma): report of case. *Arch. Dermatol.* 1947;56:794–800.
- [47] 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;130:4591.
- [48] Newton JA, McKee PH, Black MM. Cutis laxa associated with amyloidosis. *Clin. Exp. Dermatol.* 1986; 11:87–91.

- [49] 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.
- [50] Randle HW, Muller S. Generalized elastolysis associated with systemic lupus erythematosus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1983;8:869–73.
- [51] Samantray S. Cutis laxa. *Postgrad Med.* 1981; 69:65–8
- [52] Shah B, Sindhur C, James M. Cutis laxa. *Indian. J. Dermatol.* 1968 34:152–7.
- [53] Hu Q, Reymond J-L, Pinel N, Zobot 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.
- [54] Na SY, Choi M, Kim MJ, Lee JH, Cho S. Penicillamine-induced elastosisperforansserpiginosa and cutis laxa in a patient with Wilson’s disease. *Ann Dermatol.*2010;22:468–71.
- [55] Chartier S, Faucher L, Tousignant J, Rochette L. Acquired cutis laxa associated with cutaneousangiocentric T-cell lymphoma. *Int. J. Dermatol.* 1997 ;36:772–6.
- [56] Mahajan VK, Sharma NL, Garg G. Cutis laxa acquisita associated with cutaneous mastocytosis. *Int. J. Dermatol.* 2006;45:949–51.
- [57] 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.
- [58] Schreiber MM, Tilley JC. Cutis laxa. *Arch Dermatol.* 1961 ;84:266–72.

- [59] Nikko A, Dunnigan M, Black A, Cockerell CJ. *Acquired cutis laxa associated with a plasma cell dyscrasia. Am J Dermatopathol.* 1996; ;18:533–7.
- [60] Frémont G, Kérob D, Prost-Squarcioni C, Lièvre N, Rivet J, Tancrede E, et al. *Cutis laxa acquise et myélome : larges cellules vacuolisées dermiques. Ann Dermatol Venereol.* 2007;134:548–51.
- [61] Khakoo A, Thompas R, Trompeter R, Duffy P, Price R, Pope F. *Congenital cutis laxa and lysyloxidase deficiency. Clin Genet.* 1997 .
- [62] Goltz RW, Hult AM, Goldfarb M, Gorlin RJ. *Cutis laxa. A manifestation of generalized elastolysis. Arch Dermatol.* 1965; ;92:373–87.
- [63] Lebwohl MG, Schwartz E, Jacobs L, Lebwohl M, Sakai L, Fleischmajer R. *Abnormalities offibrillin in acquired cutis laxa. J. Am. Acad. Dermatol.* 1994 ;30:950–4
- [64] 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.
- [65] 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

- [66] 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.
- [67] Urbanski G, Dib M, Simon A, Crou A, Arbeille B, Callewaert B, et al. *Cutis laxa associée à une gammapathie monoclonale chez un patient porteur d'une mutation du gène de l'élastine. Ann. Dermatol. Venereol.* 2012 , 10.341.
- [68] 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.
- [69] 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.
- [70] Fernández de Larrea C, Rovira M, Mascaró JM Jr, Torras A, Solé M, Lloreta J, et al. *Generalized cutis laxa and fibrillarglomerulopathy resulting from IgG deposition in IgGlambda monoclonal gammopathy: pulmonary hemorrhage during stem cell mobilization and complete hematological response with bortezomib and dexamethasone therapy. Eur. J. Haematol.* 2009;82:154–8.
- [71] Gupta A, Helm TN. *Acquired cutis laxa associated with multiple myeloma. Cutis.* 2002;69:114–8.
- [72] Banks ND, Redett RJ, Mofid MZ, Manson PN. *Cutis laxa: clinical experience and outcomes. Plast. Reconstr. Surg.* 2003;

- [73] Xue Y, Chen H, Zeng X, Jiang Y, Sun J. Generalized acquired cutis laxa treated with facial plastic surgery. *Eur J Dermatol.* 2011;
- [74] 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;
- [75] Zafio M, Olsen D, Uitto J. Skin aging: lessons from cutis laxa and elastoderma. *Cutis.* 1989;
- [76] Berk DR, Bentley DD, Bayliss SJ, Lind A, Urban Z. Cutis laxa: a review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 66:842–59
- [77] Wagenseil JE, Mecham RP. Vascular extracellular matrix and arterial mechanics. *Physiol. Rev.* 2009
- [78] Beighton P. The dominant and recessive forms of cutis laxa. *J Med Genet* 1972;9:216-21
- [79] Zhang MC, He L, Giro M, Yong SL, Tiller GE, Davidson JM. Cutis laxa arising from frameshift mutations in exon 30 of the elastin gene (ELN). *J BiolChem* 1999;274:981-6.
- [80] Dingman RO, Grabb WC, Oneal RM. Cutis laxa congenitae generalized elastosis. *PlastReconstrSurg* 1969;44:431-5.
- [81] Szabo Z, Crepeau MW, Mitchell AL, Stephan MJ, Puntel RA, Yin Loke K, et al. Aortic aneurysmal disease and cutis laxa caused by defects in the elastin gene. *J Med Genet* 2006;43: 255-8.

- [82] Corbett E, Glaisyer H, Chan C, Madden B, Khaghani A, Yacoub M. *Congenital cutis laxa with a dominant inheritance and early onset emphysema. Thorax 1994;49:836-7.*
- [83] 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.*
- [84] Sarkar R, Kaur C, Kanwar AJ, Basu S. *Cutis laxa in seven members of a north-Indian family. PediatrDermatol 2002;19: 229-31.*
- [85] Graul-Neumann LM, Hausser I, Essayie M, Rauch A, Kraus C. *Highly variable cutis laxa resulting from a dominant splicing mutation of the elastin gene. Am J Med Genet A 2008;146A: 977-83.*
- [86] Andiran N, Sarikayalar F, Saraclar M, Caglar M. *Autosomal recessive form of congenital cutis laxa: more than the clinical appearance. PediatrDermatol 2002;19:412-4.*
- [87] deSchepper S, Loeys B, de Paepe A, Lambert J, Naeyaert JM. *Cutis laxa of the autosomal recessive type in a consanguineous family. Eur J Dermatol 2003;13:529-33.*
- [88] Loeys B, Van Maldergem L, Mortier G, Coucke P, Gerniers S, Naeyaert JM, et al. *Homozygosity for a missense mutation in fibulin-5 (FBLN5) results in a severe form of cutis laxa. Hum Mol Genet 2002;11:2113-8.*

- [89] *Van Maldergem L, Vamos E, Liebaers I, Petit P, Vandeveld G, Simonis-Blumenfrucht A, et al. Severe congenital cutis laxa with pulmonary emphysema: a family with three affectedsibs. Am J Med Genet 1988;31:455-64.*
- [90] *Tsuji A, Yanai J, Miura T, Shirai Y, Osano M, Hosoda Y, et al. Vascular abnormalities in congenital cutis laxa: report of two cases. Acta Paediatr Jpn 1990;32:155-61.*
- [91] *Ledoux-Corbusier M. Cutis laxa, congenital form with pulmonary emphysema: an ultrastructural study. J Cutan Pathol 1983;10:340-9.*
- [92] *Baldwin L, Kumrah L, Thoppuram P, Bhattacharji S. Congenital cutis laxa (dermatochalasia) with cardiac valvular disease. Pediatr Dermatol 2001;18:365-6.*
- [93] *Morava E, Lefeber DJ, Urban Z, de Meirleir L, Meinecke P, Gillessen-Kaesbach G, et al. Defining the phenotype in an autosomal recessive cutis laxa syndrome with a combined congenital defect of glycosylation. Eur J Hum Genet 2008;16:28-35.*
- [94] *Huchtagowder V, Morava E, Kornak U, Lefeber DJ, Fischer B, Dimopoulou A, et al. Loss-of-function mutations in ATP6V0A2 impair vesicular trafficking, tropoelastin secretion and cell survival. Hum Mol Genet 2009;18:2149-65.*
- [95] *Van Maldergem L, Yuksel-Apak M, Kayserili H, Seemanova E, Giurgea S, Basel-Vanagaite L, et al. Cobblestone-like brain dysgenesis and altered glycosylation in congenital cutis laxa, Debre type. Neurology 2008;71:1602-8*

- [96] *Al-Gazali LI, Sztriha L, Skaff F, Haas D. Gerodermiaosteodysplastica and wrinkly skin syndrome: are they the same? Am J Med Genet 2001;101:213-20.*
- [97] *Reversade B, Escande-Beillard N, Dimopoulou A, Fischer B, Chng SC, Li Y, et al. Mutations in PYCR1 cause cutis laxa with progeroid features. Nat Genet 2009;41:1016-21*
- [98] *de Barsey AM, Moens E, Dierckx L. Dwarfism, oligophrenia and degeneration of the elastic tissue in skin and cornea: a new syndrome? HelvPaediatrActa 1968;23:305-13.*
- [99] *Kivuva EC, Parker MJ, Cohen MC, Wagner BE, Sobey G. De Barsey syndrome: a review of the phenotype. ClinDysmorphol 2008;17:99-107.*
- [100] *Urban Z, Huchtagowder V, Schurmann 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.*
- [101] *Ono RN, Sengle G, Charbonneau NL, Carlberg V, B€achingerHP, Sasaki T, et al. Latent transforming growth factor beta-binding proteins and fibulins compete for fibrillin-1 and exhibit exquisite specificities in binding sites. J BiolChem 2009;284:16872-81.*
- [102] *Basel-Vanagaite L, Sarig O, Hershkovitz D, Fuchs-TelemD, Rapaport D, Gat A, et al. RIN2 deficiency results in macrocephaly, alopecia, cutis laxa, and scoliosis: MACS syndrome. Am J Hum Genet 2009;85:254-63.*

- [103] Kimura T, Sakisaka T, Baba T, Yamada T, Takai Y. Involvement of the Ras-Ras-activated Rab5 guanine nucleotide exchange factor RIN2-Rab5 pathway in the hepatocyte growth factor-induced endocytosis of E-cadherin. *J Biol Chem* 2006;281:10598-609.
- [104] Beuren AJ, Hort W, Kalbfleisch H, Muller H, Stoermer J. Dysplasia of the systemic and pulmonary arterial system with tortuosity and lengthening of the arteries: a new entity, diagnosed during life, and leading to coronary death in early childhood. *Circulation* 1969;39:109-15.
- [105] Gardella R, Zoppi N, Assanelli D, Muiesan ML, Barlati S, Colombi M. Exclusion of candidate genes in a family with arterial tortuosity syndrome. *Am J Med Genet A* 2004;126A:221-8.
- [106] Zaidi SH, Peltekova V, Meyer S, Lindinger A, Paterson AD, Tsui LC, et al. A family exhibiting arterial tortuosity syndrome displays homozygosity for markers in the arterial tortuosity locus at chromosome 20q13. *Clin Genet* 2005;67:183-8.
- [107] Coucke PJ, Willaert A, Wessels MW, Callewaert B, Zoppi N, De Backer J, et al. Mutations in the facilitative glucose transporter GLUT10 alter angiogenesis and cause arterial tortuosity syndrome. *Nat Genet* 2006;38:452-7.
- [108] 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.

- [109] Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, et al. *A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. Nat Genet* 2005;37:275-81.
- [110] Tumer Z, Moller LB. *Menkes disease. Eur J Hum Genet* 2010; 18:511-8.
- [111] Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, Tang J, Godwin SC, Donsante A, et al. *Occipital horn syndrome and a mild Menkes phenotype associated with splice site mutations at the MNK locus. Nat Genet* 1994;8:195-202.
- [112] Kaler SG. *Metabolic and molecular bases of Menkes disease and occipital horn syndrome. PediatrDevPathol* 1998;1: 85-98.
- [113] 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.
- [114] Dagenais SL, Adam AN, Innis JW, Glover TW. *A novel frameshift mutation in exon 23 of ATP7A (MNK) results in occipital horn syndrome and not in Menkes disease. Am J Hum Genet* 2001;69:420-7.
- [115] Moller LB, Tumer Z, Lund C, Petersen C, Cole T, Hanusch R, et al. *Similar splice-site mutations of the ATP7A gene lead to different phenotypes: classical Menkes disease or occipital horn syndrome. Am J Hum Genet* 2000;66:1211-20.

- [116] BEYLOT C. BIOULAC-SAGE P., DOUTRE M.S, VENDEAUD-BUSQUET M. *Les dysplasies héréditaires du tissu conjonctif*
Encycl. Med. Chir. Paris. Dermatologie 12660 A 10 1988 : 1-21
- [117] POIRIER J., RIBADEAU-DUMAS J.L*Abrégé d'histologie Masson 4ème éd, Paris,1993.*
- [118] POIRIER J., COHEN I., BAUDET J.*Embryologie humaineMaloine, Paris, 1973*
- [119] POIRIER J., RIBADEAU-DUMAS J.L*Abrégé d'histologieMasson 4ème éd, Paris,1993*
- [120] COUJARD R., POIRIER J., RADACIT J.*Précisd'histologiehumaine Paris, Masson, 1980.*
- [121] POPE F.M.*PXE ,cutislaxa and other disordres of elastic tissue.*
In Emery and Rimon's (ed): "Principles and practice of medical genetics" 3 ed, 1996, volumeI.
- [122] TASSABEHJI M., METCALFE K., HURST J., ASHCROFT GS., WILMOT C. DONNAI D ., READ AP., JONES C.*An elastin gene mutation producing abnormal tropoelstain and abnormal elastic fibres in a patient with autosomal dominant cutis laxa.Human molecular genetics, 1998, 7(6): 1021-1028*

- [123] DAWSON J.F, BROCHIER J.,SCHMIDTD., SAELAND S., THIVOLETJ.
Elastic fibres: histological correlation with orcein and a new monoclonal anti-body HB.,Br. J. Dermatol. 1984, 110 : 539-549
- [124] COUROUGE-DORCIER D.Cutis laxa généralisée congénitale. Apropos d'un cas.Thèse bordeaux (France), 1986/N 103
- [125] SANDBERG L.B SOSKEL N.T., WOLT T.B.Structure of the elastic fiber : an overview.J. Invest. Dermatol., 1982, 79 (suppl 1) : 128-132
- [126] ROSENBLOOM J. ElastinIn Royce PM, Steinmann B. (eds) : “connective tissue and its heritable disorders”, Wiley-Liss New York, 1991, p.1670
- [127] ROSENBLOOM J.Biologie of disease.Elastin: relation of protein and gene structure of disease.Lab. Invest., 1984, 51 : 603-623
- [128] DAVIES S.J, HUGHES H.ECostello syndrome: natural history and differential diagnosis of cutis laxa.J. Med. Genet., 1994 Jun, 31 (6) : 486-489.
- [129] DAVIES S.J, HUGHES H.ECutis laxa : a feature of Costello syndrome.J. Med. Genet., 1994 Jan, 31(1) : 85
- [130] FRYNS J.P, VOGELS A., HAEGMAN J., EGGERMONT E., VAN DEN BERGHE H.Costello syndrome: a post-natal retardation syndrome with distinct phenotype.Genet Couns, 1994, 5 (4) : 337-43

- [131] VILLA TORRES J., PINEDA MARFA M., GONZALEZ ENSENAT M.A, LLORERA TRULL J. Pathology of the elastic tissue of the skin in costello syndrome. An image analysis study using mathematical morphology. *Anal. Quant. Cytol. Histol.*, 1994 Dec., 16 (6) : 421-429
- [132] LAMBERT D., BEER F., JEANNIN-MAGNIFICAT C., MABILLE J.P., ISRAEL J., LAMBERT-WEYL M., NIVELON- CHEVALIER A., ALISON M. Cutis laxa généralisée congénitale *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1983, 110 : 129-138.
- [133] EL YACoubi EL IDRissi ABERRAHMANE La cutis laxa diffuse **congénitale**. A propos d'un cas avec revue de la littérature. *Thèse médecine, Rabat*, 1977/N 31.
- [134] THOMAS WO., MOSES M.H., CRAVER R.D., GALEN W.K Congenital cutis laxa : a case report and review of loose skin syndromes *Ann. Plast. Surg.*, 1933 30 : 252-256.
- [135] STROHECKER B. Cutis laxa : etiology. Pathophysiology, characteristics, and management. *Plast. Surg. Nurs.*, 1995 Winter, 15 (4) : 201-203
- [136] BROWN F.R., HOLBROOK K.A., BYRES PH, STEWART D., DEAN J., PYERITZ R.E. Cutis laxa *Johns Hopkins Med. J.*, 1981, 150: 148-153. 137. DAMKIER A., BRANDUP F., STARKLINT H. Cutis laxa : autosomal dominant inheritance in five generations *Clin. Genet.*, 1991, 39, 321-329

- [137] AGHA A., HASHIMOTO K., MAHON M. Mid dermal elastolysis : case report review of the litterature. *J. Dermatol.*, 1994 oct., 21 (10) : 760-766
- [138] BROWN F.R., HOLBROOK K.A., BYRES PH, STEWART D., DEAN J., PYERITZ R.E. *Cutis laxa* Johns Hopkins Med. J., 1981, 150: 148-153.
- [139]
- [140] HATAMOUCHI A., KURODA K., SHINKAI 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. Dermatology*, 1998, 138 (5) : 757-762
- [141] Berbis P. *Vieillissement cutané: aspects anatomophysiologiques*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Dermatologie*. 2001;98-035-A-10
- [142] Venencie P, Godeau G. *Maladies acquises du tissu élastique: anéto-dermie, élastolyse du derme moyen, blépharochalasis, élastome perforant serpiginieux et élastose actinique*. EMC (Elsevier SAS, Paris), *Dermatologie*. 2006;98-772-A-10
- [143] Genetics Home Reference: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/cutis-laxa>
Reviewed: June 2009 Published: November 8, 2016
Lister Hill National Center for Biomedical Communications U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health Department of Health & Human Services
- Hu Q, Loeys BL, Coucke PJ, De Paepe A, Mecham RP, Choi J, Davis EC, Urban Z. Fibulin-5 mutations: mechanisms of impaired elastic fiber formation in recessive cutis laxa. *Hum Mol Genet*. 2006 Dec 1;15(23):3379-86. Epub 2006 Oct 11.

- Hucthagowder 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 Jun;78(6):1075-80. Epub 2006 Apr 10.
 - Kaler SG. *Metabolic and molecular bases of Menkes disease and occipital horn syndrome. PediatrDevPathol.* 1998 Jan-Feb;1(1):85-98. Review.
 - Kielty CM. *Elastic fibres in health and disease. Expert Rev Mol Med.* 2006 Aug 8;8(19):1-23. Review.
 - Kornak U, Reynders E, Dimopoulou A, van Reeuwijk J, Fischer B, Rajab A, Budde B, Nürnberg P, Foulquier F; ARCL Debré-type Study Group, Lefeber D, Urban Z, Gruenewald S, Annaert W, Brunner HG, van Bokhoven H, Wevers R, Morava E, Matthijs G, Van Maldergem L, Mundlos S. *Impaired glycosylation and cutis laxa caused by mutations in the vesicular H⁺-ATPase subunit ATP6V0A2. Nat Genet.* 2008 Jan;40(1):32-4. Epub 2007 Dec 23.
 - Morava E, Guillard M, Lefeber DJ, Wevers RA. *Autosomal recessive cutis laxa syndrome revisited. Eur J Hum Genet.* 2009 Sep;17(9):1099-110. doi: 10.1038/ejhg.2009.22. Epub 2009 Apr 29. Review.
- [144] Berk DR, Bentley DD, Bayliss SJ, Lind A, Urban Z. *Cutis laxa: a review. J. Am. Acad. Dermatol.* 2012;66:842–59.
- [145] LEDOUX-CORBUSIER M .
Les élastolyses héréditaires dermatologica ,1985,171 :407-418

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .

تهدل الجلد: الإمراض والمظاهر السريرية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: أنس عنتر

المرداد في: 21 يونيو 1991 بسلا

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: تهدل الجلد - طفرة جينية - نفاخ رئوي - جراحة رأبية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: عبد العالي بنتهيلا

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية