

# LE SYNDROME D'EHRLERS-DANLOS

## Qu'y a-t-il sous la pointe émergée de l'iceberg ?

P. QUATRESOOZ (1, 2), T. HERMANNNS-LÉ (1, 3), G.E. PIÉRARD (4)

**RÉSUMÉ :** Le syndrome d'Ehlers-Danlos représente un ensemble hétérogène d'affections génétiques du tissu conjonctif. Elles sont très différentes sur les plans clinique, histologique, ultra-structural, moléculaire et génétique. De plus, il n'existe pas de relation exclusive entre chaque présentation clinique et une seule anomalie spécifique sur les plans génétique ou moléculaire. Enfin, l'examen clinique n'est pas à même de reconnaître les formes paucisymptomatiques du syndrome. Par conséquent, seule la «pointe émergée de l'iceberg» est identifiée à ce niveau d'exploration. La biologie moléculaire apporte une grande précision diagnostique, mais à ce jour, elle ne peut identifier qu'une partie des variantes du syndrome d'Ehlers-Danlos. C'est par la dermatopathologie combinant l'histologie conventionnelle, l'immunohistochimie et la microscopie électronique que le plus grand nombre de cas peuvent être identifiés dans le contexte d'une confrontation anatomo-clinique.

**MOTS-CLÉS :** *Syndrome d'Ehlers-Danlos - Collagène - Ténascine - Tenségrité - Tissu conjonctif*

### INTRODUCTION

Dans une médecine à orientation pluridisciplinaire, les critères de diagnostic de certaines affections sont parfois bien différents selon les orientations de chaque spécialité concernée. Un des multiples exemples est représenté par le syndrome d'Ehlers-Danlos. Parfois les dogmes sont si ancrés et discordants qu'un langage médical commun s'avère délicat à établir.

Le clinicien livré à lui-même ne peut diagnostiquer que l'affection qui se manifeste par des signes cliniques évocateurs. Celui qui confine son horizon à cette situation ne voit en fait que la «pointe émergée de l'iceberg» de la maladie. Par conséquent, nombreux sont les cas qui restent mal identifiés ou qui ne le sont pas du tout. Cette attitude a fait son temps et a montré ses errements, en particulier dans le cadre du syndrome d'Ehlers-Danlos.

Pour affiner le diagnostic du syndrome d'Ehlers-Danlos, des méthodes d'évaluations biométriologiques non invasives sont disponibles, mais elles ne sont pratiquées avec expertise que dans de rares centres d'évaluation. Cependant, au cours du dernier quart de siècle, des progrès importants ont été réalisés dans ce domaine (1). Il est ainsi possible de quantifier avec précision la capacité anormale de la peau à se déformer et à retrouver sa position initiale lors de l'applica-

### THE EHLERS-DANLOS SYNDROME

#### WHAT IS BELOW THE EMERGED ICEBERG TIP ?

**SUMMARY :** The Ehlers-Danlos syndrome encompasses a heterogeneous group of genetic disorders of the connective tissues. They are quite distinct clinically, histologically, ultra-structurally, as well as by their molecular and genetic aspects. There is no specific correlation between each clinical presentation and a single genetic and molecular defect. In addition, the clinical examination alone does not allow the recognition of the discrete forms of the syndrome. Thus, only the «emerged tip of the iceberg» is identified at this level of exploration. Molecular biology brings more insight, but currently only identifies a portion of the diverse types of Ehlers-Danlos syndrome. By contrast, dermatopathology combining conventional histology, immunohistochemistry and electron microscopy identifies the largest number of cases in the context of an anatomo-clinical confrontation.

**KEYWORDS :** *Ehlers-Danlos syndrome - Collagen-Tenascin - Tensegrity - Connective tissue*

tion et de la libération d'une force (2-4). Il est également possible de démontrer la perturbation de la propagation d'une onde acoustique dans la peau (5).

### SYNDROME D'EHRLERS-DANLOS

Il y a une centaine d'années, le Danois Edvards Ehlers a publié un cas d'une affection méconnue de la plupart des médecins d'Europe occidentale. Sept ans plus tard, le Parisien Henry Alexandre Danlos rapporta un cas similaire. L'histoire nous rappelle cependant que le caractère extraordinaire de ce groupe d'affections avait été auparavant illustré avec un réalisme convaincant par le hollandais Job van Meekeren en 1682 et par quelques autres médecins du 19<sup>ème</sup> siècle. C'est l'école française de dermatologie qui associa le nom Danlos à celui d'Ehlers pour créer l'éponyme encore utilisé jusqu'à ce jour.

Des progrès considérables ont été réalisés ces 2 dernières décennies dans la classification et la connaissance des pathologies génétiques de la structure du tissu conjonctif. Mais, le chemin qu'il reste à parcourir est probablement encore long et plein d'embûches. Un des problèmes réside dans la définition de ces syndromes. Il ne faut, en effet, pas se réfugier derrière le leurre d'une interprétation clinique subjective ou hâtive. La confrontation entre les signes cliniques, l'examen microscopique, la biologie moléculaire et la génétique est nécessaire, mais réserve encore de nombreuses incertitudes. Ces hésitations et

(1) Maître de Conférences, (2) Chef de Laboratoire, (3) Consultant Expert Clinique, (4) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.

les découvertes progressives ont en partie mené à des rénovations des conceptions et des classifications en vigueur à un moment donné.

Le tissu conjonctif et ses protéines fibreuses extracellulaires formant les faisceaux de collagène et les fibres élastiques sont présents de manière généralisée dans l'organisme. Leurs pathologies héréditaires, en particulier le syndrome d'Ehlers-Danlos, ont dès lors une expression presque toujours systémique. Les diverses variantes du syndrome d'Ehlers-Danlos combinent, de manière distincte, des signes cliniques à type d'hyperextensibilité et d'hyperélasticité cutanées, d'hyperlaxité articulaire et de fragilité tissulaire. Ces anomalies sont plus ou moins accentuées et regroupées en différents types. La dernière classification de 1997, dite de Villefranche (6) reconnaît 6 types basés sur des altérations génétiques et biochimiques partiellement identifiées (7-10).

#### SOUS LA POINTE ÉMERGÉE DE L'ICEBERG

Certains ont clamé que l'examen microscopique de la biopsie cutanée était dépourvu d'intérêt dans le diagnostic du syndrome d'Ehlers-Danlos. Cette opinion contraste avec de nombreux travaux rapportant des critères histologiques et ultrastructuraux bien définis, permettant de distinguer différents types de ce syndrome (11-15). On peut retrouver dans les formes les plus sévères une atrophie considérable, voire même une disparition des travées conjonctives hypodermiques, ce qui explique l'hyperextensibilité cutanée. Le derme est souvent aminci et le prélèvement biopsique se rétracte en se plicaturant dans les atteintes majeures du syndrome. Les faisceaux de collagène sont minces avec peu d'interconnexions. Leurs fibrilles constitutives sont peu cohésives et sont parfois enchevêtrées. Les fibres élastiques forment un réseau anormalement dense caractérisé par une hétérogénéité de calibre et d'orientation de ses segments intradermiques. A l'échelle ultrastructurale, la disposition, la forme et l'épaisseur des fibrilles de collagène sont anormales (13). La morphométrie aide à une meilleure objectivation des anomalies de formation et d'association des fibrilles de collagène (12, 15). C'est la combinaison et la nature de ces anomalies de structure qui ont une valeur diagnostique aidant au typage du syndrome.

Les dendrocytes riches en facteur XIIIa sont nettement raréfiés dans le syndrome d'Ehlers-Danlos (15, 16). Ils sont sensibles aux tensions mécaniques intradermiques (5, 16). Il est donc possible que leur raréfaction soit la conséquence des anomalies rhéologiques du derme et que cette relation agisse en boucle de rétrocontrôle sur les fibroblastes (5, 16).

#### SYNDROME D'EHLERS-DANLOS : TYPE CLASSIQUE

Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type classique [anciens type I gravis (MIM 130000) et type II mitis (MIM 130010)] a une prévalence estimée entre 1/20.000 à 1/40.000, mais celle-ci est probablement sous-estimée. Sa transmission est autosomique dominante. Les critères cliniques majeurs sont l'hyperextensibilité et l'hyperélasticité cutanées, les cicatrices atrophiques et l'hyperlaxité articulaire (Fig. 1). D'autres critères mineurs tels que des contusions aisées, les lésions molluscoïdes pseudotumorales (Fig. 2), l'hypotonie musculaire, et la prématurité des enfants nés de patientes atteintes sont également identifiés.

L'examen histologique standard de la peau montre des signes subtils ou majeurs de désorganisation du derme (11). Les faisceaux de collagène sont minces et anormalement séparés par un excès de matériel amorphe. Les fibres élastiques apparaissent en excès et présentent de manière typique une conformation hétérogène. Par immunohistochimie, les dendrocytes dermiques apparaissent peu nombreux, de très petite taille et sont dépourvus de leurs longs dendrites (16). Cet aspect révèle une anomalie de leur tenségrité résultant du caractère lâche des propriétés biomécaniques de la peau (5). En microscopie électronique, des fibrilles de collagène géantes en fleur (11-13) et l'orientation anormale des fibrilles (14) sont fréquemment observées, sans cependant être spécifiques de ce syndrome.

Le type classique est fréquemment (un peu plus de la moitié des cas), mais non exclusivement, dû à une anomalie du collagène V (17-19). Il s'agit d'un collagène fibrillaire mineur, hétérotrimère, formé de 2 chaînes  $\alpha 1$  (V) (locus 9q34,2-q34,3) et d'une chaîne  $\alpha 2$  (V) (locus 2q31). L'anomalie génétique porte sur les gènes COL5A1 et COL5A2. Les mutations opèrent suivant deux voies différentes : les mutations dominantes négatives dans lesquelles les protéines anormales perdent leur fonction, mais interfèrent aussi dans la production de l'allèle normal chez les hétérozygotes et l'haplo-insuffisance (25% des cas) dans laquelle la production de la protéine normale est insuffisante pour assurer une fonction normale. Le collagène V est étroitement associé au collagène I dont il régule le diamètre et l'organisation des fibrilles.

L'hétérogénéité génétique et moléculaire du type classique porte exceptionnellement sur les gènes du collagène I (19, 20). Elle consiste en une non-substitution de la glycine dans le gène COL1A1 codant pour les chaînes pro  $\alpha$  (I) du collagène I.



Figure 1. Hyperlaxité articulaire.



Figure 2. Lésions molluscoïdes pseudo-tumorales des coudes.

Le collagène de type III avait également été mis en cause antérieurement (21). Par ailleurs, une forme autosomique récessive phénotypiquement similaire au type classique, hormis les cicatrices, résulte de mutations homozygotes sur le gène *TNX* codant pour la ténascine-X (*TNX*) (22). Cette protéine matricielle joue probablement un rôle important dans l'assemblage du collagène extracellulaire. Des mutations hétérozygotes de ce gène, en particulier chez les femmes, se traduiraient par un autre phénotype du syndrome d'Ehlers-Danlos, le type hypermobile.

#### **SYNDROME D'EHLERS-DANLOS : TYPE HYPERMOBILE**

Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile (ancien type III) a une prévalence estimée entre 1/5.000 et 1/20.000. Il est transmis en dominance autosomique. Il est caractérisé par une hypermobilité articulaire supérieure à 5 selon le score de Beighton. Plus marquée chez l'enfant, la femme et les asiatiques, cette affection semble se corriger en partie avec l'âge. Le

diagnostic différentiel est délicat à établir avec la très fréquente hypermobilité articulaire bénigne et le syndrome d'hypermobilité articulaire familiale. En faveur d'un véritable syndrome d'Ehlers-Danlos, on peut retenir une peau douce et veloutée avec une hyperextensibilité modérée, mais inconstante (3). La fragilité cutanée et les cicatrices atrophiques sont absentes. Les critères mineurs comportent les complications liées à l'hypermobilité articulaire incluant les luxations et les entorses. Pour certains auteurs, le syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile et l'hypermobilité articulaire bénigne font partie d'une même entité (23), d'autant plus que les mutations hétérozygotes de *TNX* et qu'un taux sérique bas sont retrouvés dans certains cas de ces 2 affections (24).

L'anomalie génétique du type hypermobile (MIM 13020) dépend, dans quelques cas, particulièrement chez des femmes, d'une haplo-insuffisance de la ténascine X. Celle-ci entraîne des anomalies des fibres de collagène et des fibres élastiques, les altérations de ces dernières étant particulièrement bien mises en évidence par un examen microscopique et ultrastructural de la peau (25, 26). Des cas isolés de mutation du collagène I ou III ont été également décrits dans le type hypermobile.

#### **SYNDROME D'EHLERS-DANLOS : TYPE VASCULAIRE**

Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type vasculaire (27) (ancien type IV, artériel ou ecchymotique) est rare avec une prévalence estimée entre 1/50.000 et 1/250.000. Il est transmis sur le mode autosomique dominant. Cette affection (MIM 130050) résulte d'une anomalie du collagène III (locus 2q31), collagène homotrimérique comportant 3 chaînes identiques  $\alpha 1$  III (27). Actuellement, 320 mutations portant sur le gène *COL3A1* ont été identifiées. Près de la moitié des patients ont un parent ascendant atteint, et dans les autres cas, il s'agit de mutations nouvelles. Cependant, un mosaïcisme germlinal chez des parents est possible dans près de 20% des cas. Les signes majeurs incluent une peau fine, translucide, laissant transparaître le réseau vasculaire sanguin sous-jacent, en particulier au niveau du décolleté. Une fragilité vasculaire avec ecchymoses aisées et ruptures artérielles est présente, particulièrement aux niveaux gastro-intestinal et utérin. Les saignements sont alors profus. Le faciès est caractéristique avec un nez pincé, des yeux proéminents et globuleux, des lèvres fines, un petit menton et des oreilles malformées. L'acrogeria figure parmi les signes mineurs.

L'hyperélasticité cutanée et l'hyperlaxité articulaire, souvent limitée aux petites articulations de la main, sont modérées ou inexistantes.

La biopsie confirme l'hypoplasie du derme avec un agencement lâche de faisceaux de collagène grêles et des vaisseaux béants. La microscopie électronique révèle encore mieux la raréfaction du réseau de faisceaux de collagène, composés de fibrilles minces et irrégulières contrastant parfois avec une hyperplasie relative des fibres élastiques. Les fibroblastes ont un reticulum endoplasmique dilaté, par rétention du procollagène III. Cet aspect est évocateur de la forme acrogérique. Cette thésaurisose fibroblastique peut aussi être objectivée en immunohistochimie à l'aide d'un anticorps anti-procollagène III (28).

Alors que le diagnostic reste essentiellement clinique, la gravité du type vasculaire, liée au haut risque de ruptures artérielles, justifie la recherche d'une preuve microscopique et biologique. Les examens microscopiques ultrastructuraux de la peau apportent des arguments déterminants pour le diagnostic. L'abaissement du procollagène III plasmatique a une valeur d'orientation, mais ce test est peu fiable. Sur culture de fibroblastes, la diminution du procollagène III et les anomalies de sa mobilité électrophorétique peuvent être objectivées. L'analyse génétique détecte un taux de mutations très élevé, proche de 99%. Un diagnostic prénatal, biochimique ou génétique peut être effectué dans les familles à risque sur un prélèvement de villosités choriales.

#### SYNDROME D'EHLERS-DANLOS : TYPE CYPHOSCOLIOTIQUE

Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type cyphoscoliotique (ancien type VI oculaire-scoliotique) est rare avec une prévalence de l'ordre de 1/100.000. Dans cette affection (MIM 225400), l'anomalie porte sur la lysyl-hydroxylase, enzyme qui intervient dans la biosynthèse du collagène (29). Cette enzyme est codée par le gène PLOD1 (locus 1p36,3-p36,2) dont une vingtaine de mutations sont connues. La transmission est de nature autosomique récessive.

Le tableau clinique peut être complexe. La peau est veloutée et hyperextensible. Bien souvent, la cyphoscoliose, présente dès la naissance, s'accroît avec l'âge. Parmi les autres signes majeurs, on retrouve une hyperlaxité articulaire généralisée, une hypotonie musculaire, un retard de l'acquisition de la marche et une perte de la déambulation chez l'adulte jeune (30). Une fragilité de la sclère est présente, mais la rupture oculaire est exceptionnelle.

La classification de cette affection est souvent divisée en deux types : le type VI A et le type VI B. Le diagnostic du type VI A peut être confirmé par un dosage urinaire qui révèle l'augmentation du rapport des liaisons déoxyypyridoline/pyridinoline. L'hydroxylysine dermique est assez facilement quantifiable par un laboratoire spécialisé. En revanche, l'évaluation de l'activité de la lysyl-hydroxylase dans les fibroblastes et la mise en évidence de mutations du gène PLOD1 sont du domaine réservé de la recherche. Dans le type VI B, il n'y a pas de réduction de l'activité enzymatique, et les bases pathogéniques ne sont pas résolues.

#### SYNDROME D'EHLERS-DANLOS : TYPE ARTHROCHALASIQUE

Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type arthrocholasique (anciens types VII A et VII B) est très rare puisqu'il n'y a qu'une trentaine de cas rapportés dans la littérature. Il est transmis par voie autosomique dominante, avec plus de mutations *de novo* que de cas familiaux. La peau est veloutée. Les individus sont le plus souvent de petite taille. L'hypermobilité articulaire généralisée et sévère, avec luxations récidivantes, en particulier de la hanche, est le signe majeur caractéristique. L'anomalie moléculaire du type arthrocholasique (OMIM 130060) porte sur le collagène I qui, par skipping de l'exon 6 des gènes COL1A1 (locus 17q21-q22) (type VII A) ou COL1A2 (locus 7q21-q22) (type VII B), est responsable d'un défaut de clivage du propeptide aminoterminal. Le diagnostic peut être établi par l'étude électrophorétique des propeptides amino-terminaux du collagène I sur culture de fibroblastes. L'identification de la mutation est du domaine de la recherche.

#### SYNDROME D'EHLERS-DANLOS : TYPE DERMATOSPARACTIQUE

Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type dermatosparactique (ancien type VII C) est extrêmement rare puisqu'une dizaine de cas seulement ont été rapportés à ce jour. Connue de longue date en pathologie animale (dermatosparaxie des bovidés, du chat et des ovidés) (31), la dermatosparaxie humaine est caractérisée par une extrême fragilité cutanée avec une peau relâchée et redondante ressemblant à celle d'un cutis laxa (32, 33). Des hernies ombilicales et inguinales peuvent survenir ainsi que la rupture prématurée des membranes fœtales. Il est transmis sur le mode autosomique récessif. La dermatosparaxie (MIM 225410) résulte d'une anomalie du collagène I due à un déficit enzymatique en

procollagène 1 N-terminal peptidase, codé par le gène ADAMTS2 situé sur le chromosome 5 (34). En microscopie électronique, les aspects en hiéroglyphes des fibrilles de collagène sont très particuliers et spécifiques (15, 31).

#### AUX CONFINS DU SYNDROME D'EHLERS-DANLOS

Il existe des entités rarissimes du syndrome d'Ehlers-Danlos parmi lesquelles l'ancien type V dont la transmission est liée au chromosome X, et l'ancien type X de transmission autosomique récessive. L'ancien type VIII périondal de transmission autosomique dominante souffre d'une autonomie nosologique incertaine.

Un accident vasculaire cérébral survenant chez un adulte jeune est exceptionnel. La rupture d'une artère cervicale peut en être la cause. Des anomalies ultrastructurales de la peau de ces patients ont été mises en évidence, et leur ressemblance avec celles du syndrome d'Ehlers-Danlos est frappante (35, 37). Aucune anomalie biochimique du collagène et des autres molécules de la matrice conjonctive extracellulaire n'est démontrée. Une relation est cependant possible avec le syndrome d'Ehlers-Danlos se manifestant par d'autres ruptures artérielles (38-40). L'avenir nous apprendra si cette affection peut effectivement intégrer à part entière le syndrome d'Ehlers-Danlos.

La prématurité des enfants nés de patientes atteintes de syndrome d'Ehlers-Danlos est un signe reconnu de certains types de syndrome d'Ehlers-Danlos. D'autres cas, non infectieux, surviennent en dehors de tout contexte évident et apparent d'une pathologie du tissu conjonctif. Cependant, l'examen ultrastructural de la peau de ces patientes présentant des fausses couches à répétition ou des ruptures prématurées des membranes foetales a révélé des anomalies similaires à celles rencontrées dans le syndrome d'Ehlers-Danlos (41, 42). Aucune anomalie moléculaire du derme n'a été recherchée.

Quelques cas bien documentés offrent une confrontation anatomo-clinique qui ne correspond à aucun des types reconnus de syndrome d'Ehlers-Danlos. Il faut enfin remarquer que la présentation clinique et microanatomique du derme peut se modifier avec l'âge (50), ce qui représente des embûches complémentaires à l'établissement d'un diagnostic.

#### CONCLUSION

La variabilité des signes cliniques et l'hétérogénéité des désordres moléculaires dans le

syndrome d'Ehlers-Danlos sont évidentes. La classification de Villefranche en six principales formes a le mérite de la simplicité. Cependant, le regroupement des types I et II en une seule forme dite classique ne tient compte que de l'apparente similitude des anomalies génétiques. Celles-ci sont par ailleurs diverses et s'expriment de manière distincte sur les plans morphologique et fonctionnel. Ce regroupement peut ainsi apparaître audacieux, car il supprime la différence de pronostic entre les deux anciens types I et II (7). En fait, le type II ne présente pas d'anomalie interne décelable et possède un meilleur pronostic. En outre, le regroupement des types rares en un seul ensemble indéfini engendre des confusions lors de l'identification des anomalies génétiques et moléculaires correspondantes.

L'étude du syndrome d'Ehlers-Danlos dans les différents domaines biométabolique, microscopique, immunohistochimique et génétique permet d'affiner précocement le diagnostic de ce syndrome et, donc, de pouvoir prévenir certaines des complications et de donner aux familles atteintes un conseil génétique circonstancié. Porter un intérêt à ce qu'il y a sous la pointe émergée de l'iceberg est donc utile à la nosologie et bien plus encore au patient.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Hermans-Lê T, Quatresooz P.— Peaufiner la dermatopathologie fonctionnelle, la dermométrie et la mécanobiologie. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, S73-S78.
2. Kalund S, Hogga B, Grevy C, Oxlund H.— Reduced strength of skin in Ehlers Danlos syndrome, type III. *Scand J Rheumatol*, 1990, **19**, 67-70.
3. Henry F, Goffin V, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Mechanical properties of skin in Ehlers-Danlos syndrome, types I, II and III. *Ped Dermatol*, 1996, **13**, 464-467.
4. Piérard GE, the EEMCO group.— EEMCO guidance to the in vivo assessment of tensile functional properties of the skin. Part 1: Relevance to the structures and ageing of the skin and subcutaneous tissues. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 1999, **12**, 352-362.
5. Hermans-Lê T, Uhoda I, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Factor XIIIa-positive dermal dendrocytes and shear wave propagation in human skin. *Eur J Clin Invest*, 2002, **32**, 847-851.
6. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al.— Ehlers-Danlos syndromes : revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet*, 1998, **77**, 31-37.
7. Hermans-Lê T, Piérard GE.— Le syndrome d'Ehlers-Danlos. Un centenaire revisité. *Skin*, 2000, **3**, 138-141.
8. Bristow J, Carey W, Egging D, et al.— Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2005, **139**, 24-30.

9. Uitto J.— The Ehlers-Danlos syndrome phenotypic spectrum and molecular genetics. *Eur J Dermatol*, 2005, **15**, 311-312.
10. Gawthrop F, Mould R, Sperritt A, Neale F.— Ehlers-Danlos syndrome. *Br Med J*, 2007, **335**, 448-450.
11. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Lapière CM.— Histopathological aid at the diagnosis of Ehlers-Danlos syndrome, gravis and mitis types. *Int J Dermatol*, 1983, **22**, 300-304.
12. Piérard GE, Lê T, Piérard-Franchimont C, Lapière CM.— Morphometric study of cauliflower collagen fibrils in Ehlers-Danlos syndrome type I. *Coll Rel Res*, 1988, **8**, 453-457.
13. Hausser I, Anton-Lamprecht I.— Differential ultrastructural aberrations of collagen fibrils in Ehlers-Danlos syndrome I-IV as a means of diagnostic and classification. *Am J Hum Genet*, 1994, **93**, 394-407.
14. Hermanns-Lê T, Piérard GE.— The collagen fibril arabesques in connective tissue disorders. *Am J Clin Dermatol*, 2006, **7**, 323-326.
15. Piérard GE, Hermanns-Lê T, Arrese Estrada J, et al.— Structure of the dermis in type VIIc Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Dermatopathol*, 1993, **15**, 127-132.
16. Hermanns-Lê T, Piérard GE.— Factor XIIIa-positive dendrocyte rarefaction in Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Am J Dermatopathol*, 2001, **23**, 427-430.
17. De Paepe A, Nuytinck L, Hausser I, Anton Lamprecht I et al.— Mutations in the COL5A1 gene are causal in the Ehlers-Danlos syndrome I and II. *Am J Hum Genet*, 1997, **60**, 547-554.
18. Michalickova K, Susic M, Willing MC, et al.— Mutations of the alpha2 (V) chain of type V collagen impair matrix assembly and produce Ehlers-Danlos syndrome type I. *Hum Mol Genet*, 1998, **7**, 249-255.
19. Malfait F, De Paepe A.— Molecular genetics in classic Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2005, **139**, 17-23.
20. Nuytinck L, Freund M, Lagae L, et al.— Classical Ehlers-Danlos syndrome is caused by a mutation in type I collagen. *Am J Hum Genet*, 2000, **66**, 1398-1402.
21. De Paepe A, Nicholls A, Narcisi P, et al.— Ehlers Danlos syndrome type I : a clinical and ultrastructural study of a family with reduced amounts of collagen type III. *Br J Dermatol*, 1987, **117**, 89-97.
22. Bristow J, Carey W, Egging D, et al.— Tenascin X, collagen, elastin, and the Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2005, **139**, 24-30.
23. Grahame R.— Joint hypermobility and genetic collagen disorders : are they related. *Arch Dis Child*, 1999, **80**, 188-191.
24. Zweers MC, Brislow J, Steijlen PM, et al.— Haploinsufficiency of TNXB is associated with hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Hum Genet*, 2003, **71**, 214-217.
25. Zweers MC, Dean WB, Van Kuppevelt TH, et al.— Elastic fibers abnormalities in hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome patients with tenascin-X mutations. *Clin Genet*, 2005, **67**, 330-334.
26. Hermanns-lê T, Piérard GE.— Ultrastructural alterations of elastic fibres and other dermal components in Ehlers-Danlos syndrome of the hypermobile type. *Am J Dermatopathol*, 2007, **29**, 370-373.
27. Germain DP, Herrera-Guzman Y.— Vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Genet*, 2004, **47**, 1-9.
28. Temple AS, Hinton P, Narcisi P, Pope FM.— Detection of type III collagen in skin fibroblasts from patients with Ehlers-Danlos syndrome type IV by immunofluorescence. *Br J Dermatol*, 1988, **118**, 17-26.
29. Hautala T, Heikkinen J, Kivirikko KI, et al.— A large duplication in the gene for lysyl hydroxylase accounts for the type VI variant of Ehlers-Danlos syndrome in two siblings. *Genomics*, 1993, **15**, 399-404.
30. Kosho T, Takahashi J, Ohashi H, et al.— Ehlers-Danlos syndrome type VIB with characteristic facies, decreased curvatures of the spinal column, and joint contractures in two unrelated girls. *Am J Med Genet*, 2005, **138**, 282-287.
31. Piérard GE, Lapière ChM.— Skin in dermatosparaxis. Dermal microarchitecture and biochemical properties. *J Invest Dermatol*, 1976, **66**, 2-7.
32. Nusgens BV, Verellen-Dumoulin C, hermanns-Lê T, et al.— Evidence for a relationship between Ehlers-Danlos type VIIc in humans and bovine dermatosparaxis. *Nature Gen*, 1992, **1**, 214-217.
33. Smith LT, Wertelecki W, Milstone LM, et al.— Human dermatosparaxis : a form of Ehlers-Danlos syndrome that results from failure to remove the amino terminal propeptide of type I procollagen. *Am J Hum Genet*, 1992, **51**, 235-244.
34. Colige A, Nuytinck L, Hausser I, et al.— Novel mutations responsible for the dermatosparactic type of Ehlers-Danlos syndrome (type VII C) and common polymorphism in ADAMTS2 gene. *J Invest Dermatol*, 2004, **123**, 656-663.
35. Ulbricht D, Diederich NJ, Hermanns-Lê T, et al.— Cervical artery dissection : an atypical presentation with Ehlers-Danlos-like collagen pathology ? *Neurology*, 2004, **63**, 1708-1710.
36. Brandt T, Morcher M, Hausser I.— Association of cervical artery dissection with connective tissue abnormalities in skin and arteries. *Front Neurol Neurosci*, 2005, **20**, 16-29.
37. Martin JJ, Hausser I, Lyrer P, et al.— Familial cervical artery dissections : clinical, morphologic and genetic studies. *Stroke*, 2006, **37**, 2924-2929.
38. Malfait F, Symoens S, De Backer J, et al.— Three arginine to cysteine substitutions in the pro- alpha 1 (I) collagen chain cause Ehlers-Danlos syndrome with a propensity to arterial rupture in early adulthood. *Hum Mutat*, 2007, **28**, 387-395.
39. Hermanns-Lê T, Piérard GE.— Multifaceted dermal ultrastructural clues for Ehlers-Danlos syndrome with arterial rupture and type I collagen R-to-C substitution. *Am J Dermatopathol*, 2007, **29**, 449-451.
40. Flagothier C, Goffin V, Hermanns-Lê T, et al.— A four generation Ehlers-Danlos syndrome with vascular dissections. Skin ultrastructure and biomechanical properties. *J Med Eng Technol*, 2007, **31**, 175-180.
41. Hermanns-Lê T, Piérard GE, Quatresooz P.— Ehlers-Danlos-like dermal abnormalities in women with recurrent preterm premature ruptures of the fetal membranes. *Am J Dermatopathol*, 2005, **27**, 407-410.
42. Hermanns-Lê T, Piérard GE.— Comment j'explore ... la rupture prématurée des membranes fœtales par l'examen ultrastructural de la peau. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, sous presse.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.  
E-mail : pascal.quatresooz@chu.ulg.ac.be