

SYNDROME D'EHRLERS-DANLOS DE TYPE HYPERMOBILE : UNE ATTEINTE MULTI-SYSTÉMIQUE

Apport de l'ultrastructure cutanée pour une prise en charge personnalisée

T. HERMANNNS-LÊ (1), G. E. PIÉRARD (2), C. PIÉRARD- FRANCHIMONT (3), D. MANICOURT (4)

RÉSUMÉ : Le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) représente un groupe hétérogène de pathologies de la structure du tissu conjonctif. A l'heure actuelle, plusieurs types sont distingués par un ensemble limité de signes cliniques et de mutations génétiques. Il existe cependant une absence de spécificité de la plupart des anomalies génétiques reconnues avec le typage clinique actuel, et les critères dermatopathologiques, ultrastructuraux et biomécaniques ne sont pas pris en compte. Enfin, les frontières établies du SED sont incertaines, car divers signes anatomo-cliniques ne sont pas intégrés dans le concept classique du SED. Le type hypermobile du SED est un exemple des incertitudes diagnostiques. Il en résulte que des directives basées sur *evidence-based medicine* ne peuvent être établies et que, seule, une prise en charge personnalisée peut être offerte aux patients concernés.

MOTS-CLÉS : *Syndrome d'Ehlers-Danlos - Collagène - Hyperlaxité articulaire - Ultrastructure dermique*

EHRLERS-DANLOS SYNDROME OF THE HYPERMOBILE TYPE : A MULTISYSTEMIC DISORDER. CONTRIBUTION OF SKIN ULTRASTRUCTURE TO INDIVIDUAL MANAGEMENT

SUMMARY : Ehlers-Danlos syndrome (EDS) represents a heterogeneous group of disorders of the connective tissue structure. Currently, several types are distinguished following a limited set of clinical signs and genetic mutations. However, there is a lack of specificity of most recognized genetic alterations with the current clinical typing. In addition, the criteria from dermatopathology, ultrastructure and biomechanics are not considered. In addition, the established EDS frontiers are hazardous because a series of anatomo-clinical signs are not considered in the classical EDS concept. The hypermobile type EDS represents an example of the diagnostic uncertainties. It results that guidelines based on *evidence-based medicine* cannot be established. Only an individual management can be offered to the concerned patients.

KEYWORDS : *Ehlers-Danlos syndrome - Collagen - Joint hyperlaxity - Dermal ultrastructure*

INTRODUCTION

Le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) est un centenaire qui démontre une grande hétérogénéité dans ses présentations cliniques, génétiques et ultrastructurales (1). Cette pathologie du tissu conjonctif se traduit par des tableaux cliniques variés, dont les principaux signes sont l'hyperextensibilité cutanée, l'hyperlaxité articulaire, et la fragilité tissulaire pouvant se traduire par de fréquents hématomes et des cicatrices dystrophiques. Le SED est classé, depuis 1997, en 6 types principaux pour lesquels des critères diagnostiques majeurs et mineurs ont été définis (2). Cependant, les connaissances relatives à ce syndrome ont sensiblement évolué au cours des dernières années. Anciennement,

certain ont estimé la prévalence de SED à 1 : 5.000; les données récentes soulignent la sous-estimation notoire de cette estimation.

La classification nosologique actuelle est basée, en grande partie, sur certaines anomalies moléculaires touchant majoritairement le collagène. Ainsi, les anciens types I et II, dus en majorité à une anomalie du collagène V (3), sont regroupés en un type classique. Les anomalies génétiques et biochimiques du SED hypermobile (SEDH) ne sont pratiquement pas connues. Pourtant, cette pathologie représente le plus fréquent des types de SED. Le SED vasculaire est dû à une anomalie du collagène III (4), ce qui est également rapporté dans de rares cas de SEDH. Le déficit en tenascine-X peut engendrer un SED classique, un SEDH ou un syndrome d'hypermobilité articulaire familiale bénigne (5-7).

Ces dernières années, la perception de la complexité du SED s'est accrue. D'une part, il n'existe pas de correspondance entre certaines mutations génétiques et des types particuliers de SED. Quand la génétique n'identifie pas toujours la même mutation pour des présentations cliniques apparemment semblables, elle perd son attrait diagnostique. D'autre part, certaines affections, qui ne sont pas répertoriées dans la

(1) Consultant Expert Clinique, Unité de Microscopie Electronique, Service de Dermatopathologie, Unilab Lg, CHU de Liège et Maître de Conférences, Université de Liège.

(2) Professeur invité, Laboratoire LABIC, Département des Sciences Cliniques, Université de Liège et Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Besançon.

(3) Chargé de Cours adjoint, Université de Liège et Chef de Laboratoire, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.

(4) Professeur, Service de Rhumatologie, Clinique Universitaire Saint Luc, Bruxelles.

vision classique du SED, apparaissent, en fait, très proches sinon étroitement liées à certains types de SED (8). Cette situation alimente diverses controverses, parfois énergiques. De telles confusions autour du SED empêchent la réalisation d'études fondées sur une «evidence-based medicine» et freinent la maturation de l'évolution des critères diagnostiques et des prises en charge thérapeutique.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU SEDH

Le SEDH est caractérisé par une hyperlaxité ligamentaire et une peau veloutée et/ou modérément hyperextensible. Il s'agit d'une affection du tissu conjonctif, de transmission autosomale dominante, dont les anomalies ultrastructurales sont évocatrices dans la peau (9-11), mais dont les mutations génétiques restent inconnues dans la majorité des cas. Malgré sa dénomination n'incluant que le système articulaire, le SEDH présente une symptomatologie variée impliquant de nombreux organes. Ces constatations ne sont nullement étonnantes du fait que le collagène et les fibres élastiques du tissu conjonctif sont présents dans de nombreux organes.

Selon la nosologie utilisée actuellement (2), le diagnostic du SEDH repose sur deux critères majeurs : l'hyperlaxité articulaire, définie par un score de Beighton égal ou supérieur à 5/9, et une peau d'allure veloutée et/ou modérément hyperextensible. Les critères mineurs sont des dislocations articulaires récurrentes, des douleurs articulaires chroniques et une histoire familiale positive. Le diagnostic clinique du SEDH se pose sur la présence d'un seul critère majeur. En revanche, les critères mineurs contribuent uniquement au typage du SED, mais, en l'absence de critères majeurs, ils restent insuffisants pour certifier le diagnostic.

Le diagnostic basé sur l'hyperlaxité articulaire en tant que critère clinique majeur du SEDH, est contestable, car ce signe est d'expression différente dans une population normale selon le sexe, l'ethnie, l'âge, la douleur et les éventuelles interventions chirurgicales (12-14). L'évaluation de la laxité articulaire varie également en fonction de l'examineur (15). De plus, toutes les articulations ne sont pas prises en compte par les critères de Beighton. Une révision des critères diagnostiques est donc souhaitable. Les autres signes cliniques (12, 13, 16) devraient également être pris en compte. La prédominance féminine dans le SEDH semble incontestable (17).

ATTEINTES MUSCULO-ARTICULAIRES

L'hyperlaxité articulaire engendre de nombreuses subluxations, des entorses itératives, des tendinites, des bursites et, également, des douleurs musculaires. Certains arguments suggèrent que le SEDH et l'hypermobilité articulaire familiale bénigne sont l'expression d'une seule et même affection, mais avec des degrés d'atteinte différents (18). Certaines fibromyalgies correspondraient également à un SEDH méconnu (19), ou lui ressemblerait beaucoup (20). Une arthrose diffuse et précoce, qui se développe à plus ou moins long terme, entraîne une perte de l'hypermobilité articulaire, rendant plus délicat le diagnostic de SEDH.

ATTEINTES CUTANÉO-MUQUEUSES

La peau du SEDH apparaît veloutée. Elle peut être discrètement hyperextensible (21-23). L'hyperextensibilité correspond à la possibilité pour la peau de s'étirer au-delà des normes et de revenir à l'état antérieur dès son relâchement, sans passer par un stade de redondance cutanée. Des mesures objectives de ces propriétés biomécaniques sont possibles à ce jour (22, 23), en particulier en employant le Cutometer® MPA 580 (C+K electronic, Cologne). La modalité de succion progressive semble la plus informative pour quantifier des paramètres tels que l'extensibilité cutanée, l'élasticité biologique et le phénomène d'hystérèse (23). La mécanobiologie cellulaire en est affectée intrinsèquement dans le derme, ce qui entraîne une réduction de l'expression immunohistochimique du Facteur XIII-a dans les dendrocytes des SED (24, 25). Dans le SEDH, l'expression du facteur XIII-a est variable; elle peut être diminuée ou normale.

La fragilité des capillaires entraîne facilement des hématomes qui se résorbent lentement. Dans le SEDH, le retard de cicatrisation est moins important que dans le type classique et il donne lieu à des cicatrices élargies, atrophiques, sans être papyracées. Des vergetures multiples sont communément présentes.

L'absence des freins labial inférieur et lingual constitue, pour certains, un signe spécifique du SEDH (26, 27). Les saignements gingivaux et les gingivites entraînent une perte précoce des dents

ATTEINTES NEUROLOGIQUES

Les signes neurologiques sont multiples, causés par des irritations, des étirements ou des

compressions des nerfs (13, 28-30), entraînant des polyalgies, des dysparésies, des faiblesses musculaires. La neuropathie multiple brachiale aiguë et les sciatalgies sont souvent rapportées. Dans certains cas, des anomalies électrophysiologiques et histologiques de type myopathie ont été rapportées (13).

Des troubles proprioceptifs entraînent des troubles de l'équilibre et de fréquentes chutes (31). Des céphalées, dues à une instabilité de la colonne cervicale et des migraines, sont souvent signalées (32, 33), de même que des troubles du sommeil (34), une fatigue chronique et des épisodes dépressifs.

ATTEINTES CARDIO-VASCULAIRES

Des insuffisances valvulaires, mitrale, tricuspide et aortique, ainsi que des anomalies de l'électrocardiogramme, comme un discret allongement de l'intervalle PR, sont souvent observées (35, 36), de même que des dilatations aortiques et insuffisances veineuses. La symptomatologie cardiaque la plus fréquemment rapportée est la dysautonomie, se traduisant par une tachycardie posturale et une hypotension orthostatique (13).

ATTEINTES GASTRO-INTESTINALES

Les plaintes gastro-intestinales (13, 37), non signalées dans les critères habituels du diagnostic, sont pourtant fréquemment enregistrées : constipation, diarrhée, reflux gastro-œsophagien, douleurs abdominales... Des dolichocôlons et ptoses intestinales (38) expliquent probablement les problèmes de constipation.

ATTEINTES GYNÉCO-OBSTÉTRICALES

Les pathologies gynéco-obstétricales (39, 40) sont nombreuses. Elles incluent une dyspareunie et une vulvodynie entraînant des dysfonctionnements sexuels et l'altération de la qualité de vie. S'y ajoutent un syndrome d'Alcock, une ptose pelvienne, des fausses couches à répétition, des accouchements prématurés, une déhiscence de la plaie d'épisiotomie,...

BIOPSIE CUTANÉE

La biopsie cutanée constitue une aide précieuse au diagnostic du SEDH. Des modifications sont parfois observées au niveau des faisceaux de collagène et/ou d'une élastopathie, similaires au SED de type classique (ancien type II) (41). Le

nombre de dendrocytes de type 1, chargés en Facteur XIII-a, peut être normal ou raréfié. En effet, il n'est diminué que si la tension cutanée se situe en dehors d'une certaine norme. En ultrastructure, les fibrilles de collagène en forme de fleur (Fig. 1) sont, en général, de la même taille que les fibrilles de section transversale arrondie (11). La direction des fibrilles est souvent modifiée (9), de même que d'autres éléments du derme (10). Les fibres élastiques peuvent présenter un contour déchiqueté (Fig. 2), ainsi qu'une augmentation ou une répartition hétérogène des éléments osmiophiles à l'intérieur de la matrice amorphe d'élastine. Dans le SED lié à un déficit en tenascin-X, les modifications ultrastructurales les plus importantes sont présentes au niveau des fibres élastiques et des

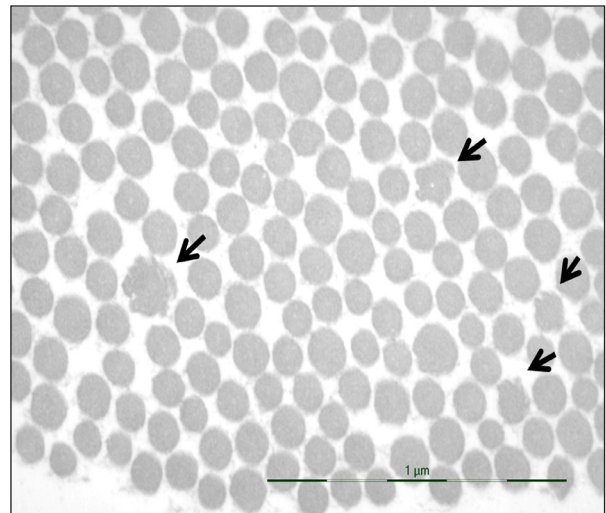


Fig. 1. Fibrilles de collagène en forme de fleur (->) et de diamètre variable.

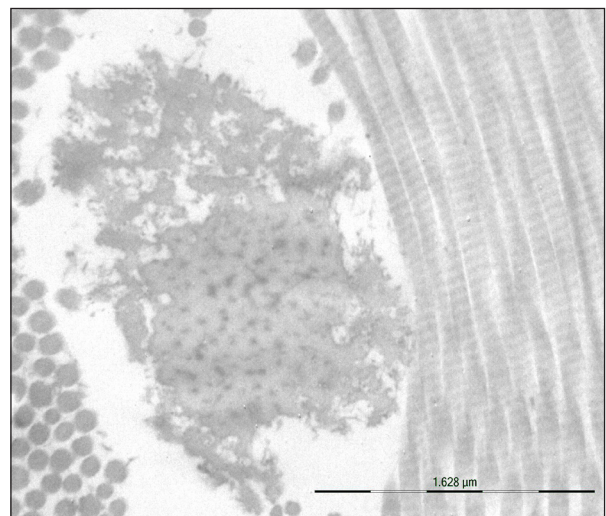


Fig. 2. Fibre élastique au contour déchiqueté.

protéoglycans (42). Les fibrilles de collagène, de diamètre homogène, sont plus dissociées et moins bien alignées et les fibrilles en forme de fleur n'y sont pas observées (5).

MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE ANALYTIQUE

Les clichés de microscopie électronique peuvent être soumis à un examen morphométrique qui permet de caractériser avec précision la forme et la taille des fibrilles de collagène. La précision de ces évaluations apporte une dimension analytique à l'examen qui autorise ainsi des comparaisons statistiques entre des prélèvements différents. Les critères qui nous paraissent les plus utiles sont la taille de la section transversale des fibrilles (area), leur diamètre moyen (diameter), et le facteur de forme (FF) distinguant les fibrilles de section arrondie de celles au contour plus irrégulier (Fig. 3). Une fibrille ronde au pourtour régulier a une valeur FF proche de 1. Plus cette structure est irrégulière, plus cette valeur diminue. Une telle procédure élimine le caractère subjectif de l'observation et pourrait permettre des comparaisons objectives entre des laboratoires distincts.

CONCLUSION

Malgré sa dénomination, le SEDH peut se présenter comme un ensemble d'atteintes de multiples organes, entraînant une altération de la qualité de vie. Cette affection héréditaire de transmission autosomale dominante et à pénétrance variable, se manifeste par ces atteintes multisystémiques variables en intensité. Certains patients atteints de SEDH peuvent ne présenter qu'une symptomatologie discrète et garder une vie normale, surtout s'ils ne pratiquent pas d'activités sportives violentes. L'examen ultrastructural de la peau permet de confirmer rapidement le diagnostic de SEDH. Le diagnostic précoce du SEDH permet de prendre des décisions thérapeutiques adéquates et de donner aux patients des conseils judicieux pour prévenir des complications à long terme. Certains auteurs proposent de réaliser une biopsie de peau, en vue d'un examen ultrastructural, chez les enfants atteints pour déterminer la nécessité des tests génétiques et décider du moment de leur réalisation (43). Relier les plaintes multiples à une pathologie génétique et non à une maladie imaginaire, permet également aux patients de mieux accepter leurs symptômes, mais aussi d'améliorer leurs relations familiales et sociales.

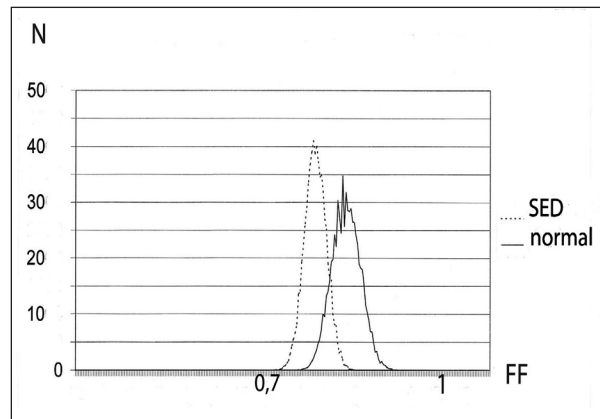


Fig. 3. Facteur de forme (FF) du nombre (N) de fibrilles de collagène dans une peau normale et dans un cas de syndrome d'Ehlers-Danlos (SED). Des valeurs réduites de FF dénotent le caractère irrégulier du pourtour des fibrilles.

Le SED et son typage restent à ce jour un domaine controversé. Compte tenu de la diversité des opinions exprimées par des cliniciens de différentes disciplines, il n'existe pas de consensus permettant de structurer des études multicentriques portant sur un nombre de patients selon les règles de l'«evidence-based medicine». Il n'existe toujours pas de corrélation spécifique entre des présentations cliniques reconnues et des anomalies génétiques propres. Rares sont les altérations histopathologiques, immunohistochimiques et ultrastructurales typiques d'un SED particulier. Les expressions de la mécanobiologie cellulaire et des altérations biomécaniques qui en résultent ne permettent pas non plus de définir avec précision des types particuliers de SED. C'est la conjonction de certains de ces paramètres qui caractérise au mieux un patient atteint de SED afin de lui proposer un avis thérapeutique personnalisé.

Certaines questions annexes se posent actuellement eu égard aux observations réalisées ces dernières années au sujet du SED. A titre d'exemple, la raréfaction des dendrocytes dermiques pourrait-elle avoir un impact limitatif sur l'efficacité d'un immunomodulateur comme l'imiquimod chez des patients EDS atteints par ailleurs de condylomes acuminés (44) ?

Le SED et son typage restent à ce jour des domaines à composantes incertaines et qui sont perçus de manière discordante par les cliniciens, les laboratoires d'analyse de routine et par des experts et chercheurs confrontés à cette pathologie. Selon l'expertise des médecins impliqués, le SED est rare, ou, au contraire, s'avère beaucoup plus fréquent lorsque tous

les critères sont identifiés et pris en compte. Dans cet embrouillamini conceptuel, la prise en charge préventive et thérapeutique des manifestations cliniques reste un domaine de la médecine personnalisée dépendant de l'expérience du médecin.

BIBLIOGRAPHIE

- Hermanns-Lê T, Piérard GE.— Le syndrome d'Ehlers-Danlos. Un centenaire revisité. *Skin*, 2000, **3**, 138-141.
- Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al.— Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet*, 1998, **77**, 31-37.
- Symoens S, Syx D, Malfait F, et al.— Comprehensive molecular analysis demonstrates type V collagen mutations in over 90% of patients with classic EDS and allows to refine diagnostic criteria. *Hum Mutat*, 2012, **33**, 1485-1493.
- Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, et al.— Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 673-680.
- Mao JR, Bristow J.— The Ehlers-Danlos syndrome: on beyond collagens. *J Clin Invest*, 2001, **107**, 1063-1069.
- Schalkwijk J, Zweers MC, Steijlen PM, et al.— A recessive form of the Ehlers-Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 1167-1175.
- Zweers MC, Bristow J, Steijlen PM, et al.— Haploinsufficiency of TNXB is associated with hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Hum Genet*, 2003, **73**, 214-217.
- 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.
- Hermanns-Lê T, Piérard GE.— Collagen fibril arabesques in connective tissue disorders. *Am J Clin Dermatol*, 2006, **7**, 323-326.
- Hermanns-Lê T, Piérard GE.— Ultrastructural alterations of elastic fibers and other dermal components in Ehlers-Danlos syndrome of the hypermobile type. *Am J Dermatopathol*, 2007, **29**, 370-373.
- Hermanns-Lê T, Reginster MA, Piérard-Franchimont C, et al.— Ehlers-Danlos syndrome. In : Diagnostic electron microscopy : a practical guide to tissue preparation and interpretation. J. Stirling, A. Curry et B. Eyden (eds). John Wiley & Sons. Ltd Chichester, 2013, 309-321.
- Remvig L, Engelbert RH, Berglund B, et al.— Need for a consensus on the methods by which to measure joint mobility and the definition of norms for hypermobility that reflect age, gender and ethnic-dependent variation: is revision of criteria for joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type indicated? *Rheumatology*, 2011, **50**, 1169-1171.
- Castori M.— Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: an underdiagnosed hereditary connective tissue disorder with mucocutaneous, articular, and systemic manifestations. *ISRN Dermatol*, 2012, **2012**, 751768.
- Levy HP.— Ehlers-Danlos syndrome, hypermobile type. In: Gene Reviews. Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (eds). University of Washington, Seattle, USA, 2012.
- Remvig L, Flycht L, Christensen KB, et al.— Lack of consensus on tests and criteria for generalized joint hypermobility, Ehlers-Danlos syndrome : hypermobile type and joint hypermobility syndrome. *Am J Med Genet A*, 2014, **164A**, 591-596.
- De Wandele I, Rombaut L, Malfait F, et al.— Clinical heterogeneity in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Res Dev Disabil*, 2013, **34**, 873-881.
- Castori M, Camerota F, Celletti C, et al.— Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and the excess of affected females : possible mechanisms and perspectives. *Am J Med Genet A*, 2010, **152A**, 2406-2408.
- Hermanns-Lê T, Reginster MA, Piérard-Franchimont C, et al.— Dermal ultrastructure in low Beighton score members of 17 families with hypermobile-type Ehlers-Danlos syndrome. *J Biomed Biotechnol*, 2012, **2012**, 878107.
- Hermanns-Lê T, Piérard GE, Angenot P.— Fibromyalgie: un syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile qui s'ignore? *Rev Med Liège*, 2013, **68**, 22-24.
- Rombaut L, Malfait F, De Paepe A, et al.— Impairment and impact of pain in female patients with Ehlers-Danlos syndrome : a comparative study with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2011, **63**, 1979-1987.
- Henry F, Goffin V, Piérard-Franchimont C, et al.— Mechanical properties of skin in Ehlers-Danlos syndrome, types I, II, and III. *Pediatr Dermatol*, 1996, **13**, 464-467.
- Piérard GE.— 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.
- Piérard GE, Piérard S, Delvenne P, et al.— In vivo evaluation of the skin tensile strength by the suction method : pilot study coping with hysteresis and creep extension. *ISRN Dermatol*, 2013, **2013**, 841217.
- Hermanns-Lê T, Piérard GE.— Factor XIIIa-positive dendrocyte rarefaction in Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Am J Dermatopathol*, 2001, **23**, 427-430.
- Hermanns-Lê T, Uhoda I, Piérard-Franchimont C, et al.— Factor XIII a-positive dermal dendrocytes and shear wave propagation in human skin. *Eur J Clin Invest*, 2002, **32**, 847-851.
- Bohm S, Martinez-Schramm A, Gille J, et al.— Missing inferior labial and lingual frenula in Ehlers-Danlos syndrome. *Lancet*, 2001, **358**, 1647-1648.
- De Felice C, Toti P, Di Maggio G, et al.— Absence of the inferior labial and lingual frenula in Ehlers-Danlos syndrome. *Lancet*, 2001, **357**, 1500-1502.
- Voermans NC, Knoop H, van Engelen BG.— High frequency of neuropathic pain in Ehlers-Danlos syndrome: an association with axonal polyneuropathy and compression neuropathy? *J Pain Symptom Manag*, 2011, **41**, e4-6.
- Castori M, Morlino S, Celletti C, et al.— Management of pain and fatigue in the joint hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type) : principles and proposal for a multidisciplinary approach. *Am J Med Genet A*, 2012, **158A**, 2055-2070.

30. Granata G, Padua L, Celletti C, et al.— Entrapment neuropathies and polyneuropathies in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome. *Clin Neurophysiol*, 2013, **124**, 1689-1694.
31. Rombaut L, Malfait F, De Wandele I, et al.— Balance, gait, falls, and fear of falling in women with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, **63**, 1432-1439.
32. Hall T, Briffa K, Hopper D.— Clinical evaluation of cervicogenic headache : a clinical perspective. *J Manip Ther*, 2008, **16**, 73-80.
33. Bendik EM, Tinkle BT, Al-shuik E, et al.— Joint hypermobility syndrome: A common clinical disorder associated with migraine in women. *Cephalalgia*, 2011, **31**, 603-613.
34. Verbraecken J, Declerck A, Van de Heyning P, et al.— Evaluation for sleep apnea in patients with Ehlers-Danlos syndrome and Marfan : a questionnaire study. *Clin Genet*, 2001, **60**, 360-365.
35. McDonnell NB, Gorman BL, Mandel KW, et al.— Echocardiographic findings in classical and hypermobile Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet A*, 2006, **140**, 129-136.
36. Camerota F, Castori M, Celletti C, et al.— Heart rate, conduction and ultrasound abnormalities in adults with joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *Clin Rheumatol*, 2014, **33**, 981-987.
37. Zeitoun JD, Lefevre JH, de Parades V, et al.— Functional digestive symptoms and quality of life in patients with Ehlers-Danlos syndromes : results of a national cohort study on 134 patients. *PLoS One*, 2013, **8**, e80321.
38. Reinstein E, Pimentel M, Pariani M, et al.— Visceroperosis of the bowel in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome : presentation of a rare manifestation and review of the literature. *Eur J Med Genet*, 2012, **55**, 548-551.
39. Hermanns-Lê T, Piérard G, Quatresooz P.— Ehlers-Danlos-like dermal abnormalities in women with recurrent preterm premature rupture of fetal membranes. *Am J Dermatopathol*, 2005, **27**, 407-410.
40. Hermanns-Lê T, Piérard GE, Piérard-Franchimont C, et al.— Gynecologic and obstetric impact of the Ehlers-Danlos syndrome: clues from scrutinizing dermal ultrastructural alterations. *Gynecology*, 2014. <http://dx.doi.org/10.7243/2052-6210-2-1>, 2014.
41. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Lapière CM.— Histopathological aid at the diagnosis of the Ehlers-Danlos syndrome, gravis and mitis types. *Int J Dermatol*, 1983, **22**, 300-304.
42. Zweers MC, van Vlijmen-Willems IM, van Kuppevelt TH, et al.— Deficiency of tenascin-X causes abnormalities in dermal elastic fiber morphology. *J Invest Dermatol*, 2004, **122**, 885-891.
43. Sobey G.— Ehlers-Danlos syndrome : how to diagnose and when to perform genetic tests. *Arch Dis Child*, 2014, Epub Jul 3.
44. Arrese J, Paquet P, Claessens N, et al.— Dermal dendritic cells in anogenital warty lesions unresponsive to an immune-response modifier. *J Cutan Pathol*, 2001, **28**, 131-134.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. T. Hermanns-Lê, Dermatopathologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : trinh.hermanns@chu.ulg.ac.be