

LA BIOPSIE CUTANÉE dans le SYNDROME d'EHLERS-DANLOS HYPERMOBILE

Dr. Trinh HERMANNNS-LÊ

Olivier HOUGRAND

Pr. Daniel MANICOURT

Dr. Stephane DAENS

Le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) constitue un groupe hétérogène de pathologies génétiques du tissu conjonctif caractérisées par une hyperlaxité articulaire, une hyperextensibilité cutanée et une fragilité des tissus. La nouvelle classification 2017 de New-York reconnaît 13 types et définit de nouveaux critères cliniques pour le type hypermobile qui constitue la majeure partie du syndrome (80 à 90% des cas). Dans l'histoire naturelle du SEDh, on décrit 3 phases : la phase d'hypermobilité (score de Beighton \geq 6/9 ou si le score est inférieur, on tiendra compte de l'hyperlaxité d'autres articulations non testées par Beighton) dans les premières années de vie, la phase de douleur (ce qui explique un diagnostic erroné de fibromyalgie) qui débute entre la 2nd et la 4^è décennie de la vie et la phase de rigidité observée chez les personnes âgées et chez quelques rares adultes. A partir de la cinquantaine, le score de Beighton peut diminuer à 3/9 dans le SEDh et pour établir l'existence d'une hyperlaxité articulaire, on utilise le questionnaire de Grahame en 5 questions. L'utilisation de l'échelle diagnostique somatosensorielle de 62 items (Harmonet) constitue également une aide au diagnostic.

La biopsie cutanée vise à rechercher les anomalies des composants du tissu conjonctif dont le collagène dans le derme. Le collagène étant présent dans les tendons et dans la peau, les anomalies du collagène dans les tendons sont également observées dans la peau. Pour cette raison, la biopsie cutanée est intéressante dans le Syndrome d'Ehlers-Danlos, d'autant plus qu'elle est facile à faire et peu traumatisante pour les patients.

La biopsie cutanée peut être réalisée dans 2 buts :

1/ pour une culture de fibroblastes afin de rechercher les mutations génétiques. Dans ce cas, elle sera négative dans le Syndrome d'Ehlers-Danlos

hypermobile (SEDh) dont les mutations génétiques ne sont actuellement pas connues. Par conséquent, la biopsie pour une recherche génétique dans le SEDh n'est pas contributive.

2/ pour une étude morphologique du tissu conjonctif. Il y a 3 examens qui sont faits dans ce cas :

a/ l'histologie (microscopie optique) montre parfois des anomalies, comme une élastopathie, ce qui permet de suspecter le diagnostic de SED

b/ l'immunohistologie : l'anticorps anti-FXIIIa marque la présence des dendrocytes dermiques de type I (DD-1). La diminution du nombre de DD-1 est en faveur d'un SED, car les DD-1 diminuent en nombre dès que la tension cutanée s'écarte d'une certaine norme.

c/ l'étude ultrastructurale (microscopie électronique à transmission) est l'examen le plus important. Elle permet de visualiser les anomalies du collagène par la présence d'une variabilité du diamètre des fibrilles, d'une irrégularité des espaces interfibrillaires et des fibrilles en forme de fleur (photo 1). Compte tenu du fait que le nombre des fibrilles en forme de fleur peut être minime, un examen minutieux des coupes est nécessaire. D'autres modifications peuvent être aussi observées : celles des fibres élastiques, dépôts de matériel granulo-filamenteux...

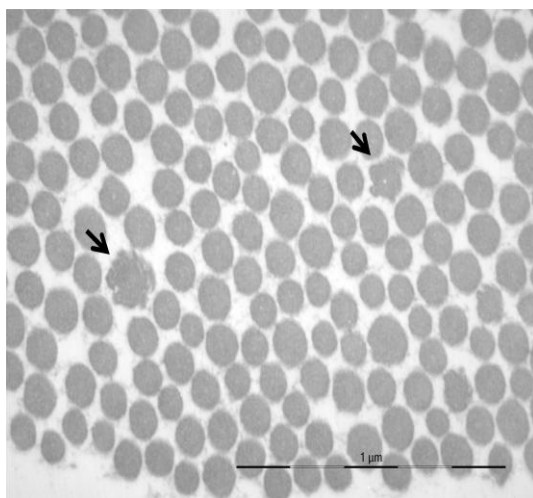


Photo 1 : Modifications du collagène dans le SEDh (fibrilles en forme de fleur (→), diamètre variable des fibrilles et irrégularité des espaces interfibrillaires)

Le diagnostic des SED, comme dans toutes les pathologies, doit toujours se baser sur la clinique. A l'exception du SED dermatosparaxique, les modifications ultrastructurales cutanées ont une grande sensibilité mais une faible spécificité dans le SED ; néanmoins, l'ensemble de ces modifications est reproductible dans chacun des différents types de SED et permet de confirmer le diagnostic et de les classer. Il est donc important que les coupes soient lues par un examinateur expérimenté connaissant toutes les modifications induites par les différents types de SED.

Les modifications morphologiques décrites dans le SEDh peuvent également être observées chez certains membres « sains » de la famille d'un patient atteint de SEDh. Néanmoins, quand on examine convenablement ces personnes, ils présentent une hyperlaxité articulaire asymptomatique ou associée à certains signes définis par les critères de New-York du SEDh ou un score de Beighton inférieur à 5 ou 6/9 et sont donc classées dans le désordre du spectre de l'hypermobilité (HSD). Il existe cependant un continuum entre l'hyperlaxité asymptomatique, le HSD et le SEDh. Certains patients peuvent développer d'autres symptômes au cours de leur vie et leur diagnostic peuvent évoluer d'un HSD en SEDh.

Dans le SEDh, où les mutations génétiques ne sont pas connues, la biopsie cutanée pour une étude morphologique est une aide précieuse pour le diagnostic, car c'est le seul moyen de confirmer le diagnostic, les autres examens (Rx, IRM...) étant tous négatifs jusqu'au moment où les articulations sont détruites ou des complications neurologiques apparaissent. Plus précoce est le diagnostic, plus vite les dispositifs préventifs et thérapeutiques peuvent être mis en place, ce qui permet de préserver la qualité de vie du patient et également de limiter les frais médicaux.

Bibliographie :

1. Piérard, G.E., Piérard-Franchimont, C., Lapière, Ch.M. (1983) Histopathology aid at the diagnosis of the Ehlers-Danlos syndrome, gravis and mitis types. International Journal of Dermatology, **22**: 300-4.

2. Pierard GE, Le T, Hermanns JF, Nusgens BV, and Lapiere CM. Morphometric study of cauliflower collagen fibrils in dermatosparaxis of the calves. *Coll Relat Res.* 1986; 6:481-492.
3. Pierard GE, Le T, Pierard-Franchimont C and Lapiere CM. Morphometric study of cauliflower collagen fibrils in Ehlers-Danlos syndrome type I. *Coll Relat Res.* 1988; 8:453-7.
4. Nusgens BV, Verellen-Dumoulin C, Hermanns-Lê T, De Paepe A, Nuytinck L, Piérard GE, Lapière CM. Evidence for a relationship between Ehlers-Danlos type VII C in humans and bovine dermatosparaxis. *Nat Genet.* 1992 Jun; 1(3):214-7.
5. Harvey, J.M., Anton-Lamprecht, I. (1992) Stromal aberrations, in *Diagnostic ultrastructure of non-neoplastic diseases*, (eds J.M. Papadimitriou, D.W. Henderson and D.V. Spagnolo), Churchill Livingstone Medical division of Longman Group, UK Limited.
6. Pierard GE, Hermanns-Le T, Arrese-Estrada J, Pierard-Franchimont C and Lapiere C. Structure of the dermis in type VIIC Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Dermatopathol.* 1993; 15:127-32.
7. Hausser, I., Anton-Lamprecht, I. (1994) Differential ultrastructural aberrations of collagen fibrils in Ehlers-Danlos syndrome types I-IV as a means of diagnostic and classification. *Human Genetics*, 3: 394-407.
8. Hermanns-Lê T. Comment j'explore... certaines affections cutanées par examen ultrastructural de la peau. *Rev Med Liège.* 2000; 55:954-6.
9. Nuytinck L, Freund M, Lagae L, Pierard GE, Hermanns-Le T and De Paepe A. Classical Ehlers-Danlos syndrome caused by a mutation in type I collagen. *Am J Hum Genet.* 2000; 66:1398-402.
10. Hermanns-Le T and Pierard GE. Factor XIIIa-positive dendrocyte rarefaction in Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Am J Dermatopathol.* 2001; 23:427-30.
11. Hermanns-Lê T. Dendrocytes et physiopathologie de la structure du derme. Thèse de Doctorat ULg 2003
12. Hermanns-Le T and Pierard GE. Collagen fibril arabesques in connective tissue disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2006; 7:323-6.

13. Hermanns-Le T and Pierard GE. Ultrastructural alterations of elastic fibers and other dermal components in Ehlers-Danlos syndrome of the hypermobile type. *Am J Dermatopathol.* 2007; 29:370-3.
14. Quatresooz P, Hermanns-Lê T, Piérard GE. Le syndrome d'Ehlers-Danlos. Qu'y-at-il sous la pointe de l'iceberg ? *Rev Med Liège* 2008; 63 : Synthèse 2008 : 60-6564
15. Malfait F, Syx D, Vlummens P, Symoens S, Nampoothiri S, Hermanns-Lê T, Van Laer L, De Paepe A. Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome (former EDS type VIB) and adducted thumb clubfoot syndrome (ATCS) represent a single clinical entity caused by mutations in the dermatan-4-sulfotransferase 1 encoding CHST14 gene. *Hum Mutat.* 2010 Nov;31(11):1233-9.
16. Symoens S, Malfait F, Vlummens P, Hermanns-Lê T, Syx D, De Paepe A. A novel splice variant in the N-propeptide of COL5A1 causes an EDS phenotype with severe kyphoscoliosis and eye involvement. *PLoS One.* 2011;6(5):e20121. Epub 2011 May 17.
17. Hermanns-Le T, Reginster MA, Pierard-Franchimont C, Delvenne P, Pierard GE and Manicourt D. Dermal ultrastructure in low Beighton score members of 17 families with hypermobile-type Ehlers-Danlos syndrome. *J Biomed Biotechnol.* 2012; 2012:878107.
18. Ronceray S, Miquel J, Lucas A, Pierard GE, Hermanns-Le T, De Paepe A and Dupuy A. Ehlers-Danlos Syndrome Type VIII: A Rare Cause of Leg Ulcers in Young Patients. *Case Rep Dermatol Med.* 2013; 2013:469505.
19. Hermanns-Lê T, Piérard GE et Angenot P, Fibromyalgie: un syndrome d'Ehlers-Danlos syndrome de type hypermobile type qui s'ignore?. *Revue Médicale de Liège*, vol. 68, no. 1, pp. 22–24, 2013.
20. Hermanns-Lê T, Reginster MA, Piérard-Franchimont C and Piérard GE . Ehlers-Danlos syndrome. In: *Diagnostic Electron Microscopy: A Practical Guide to Tissue Preparation and Interpretation*, Ed: John Wiley & Sons, Ltd., Chichester 2013; 309-21.
21. Hermanns-Lê T, Piérard GE, Piérard-Franchimont C and Delvenne P. Gynecologic and obstetric impact of the Ehlers-Danlos syndrome: clues from scrutinizing dermal ultrastructural alterations. *Gynecol.* 2014; 2:1.

22. Hermanns-Lê T, Manicourt D, Piérard G. Familial expression of spontaneous cervical artery dissections and Ehlers-Danlos syndrome hypermobile type. *J Skin Stem Cell* 2014; 1(3): e27023
23. Hermanns-Le T, Pierard GE, Pierard-Franchimont C, Manicourt D. Syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile : une atteinte multisystemique. Apport de l'ultrastructure cutanée pour une prise en charge personnalisée. *Rev Med Liege*. 2015; 70: 325-330.
24. Hermanns-Lê T and Pierard GE (2015) Skin ultrastructural similarities between Fibromyalgia and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. *J Ost Arth* 1: 104. doi:10.4172/joas.1000104
25. Syx D, Van Damme T, Symoens S, Maiburg MC, van de Laar I, Morton J, Suri M, Del Campo M, Hausser I, Hermanns-Lê T, De Paepe A, Malfait F. Genetic Heterogeneity and Clinical Variability in Musculocontractural Ehlers–Danlos Syndrome Caused by Impaired Dermatan Sulfate Biosynthesis. *Hum Mutat* 36:535–547, 2015.
26. Hermanns-Lê T, Piérard GE, Manicourt D, Piérard-Franchimont C. Clinical and ultrastructural skin alterations in the Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *Dermatol Open J*. 2016; 1(2): 22-26. doi: 10.17140/ DRMTOJ-1-107
27. Malfait F et al. The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes. *Am J Med Genet Part C* 175C: 8-26 (2017)
28. Tinkle B, Castori M, Berglund B, Cohen H, Graham R, Kazkaz H, Levy H. 2017 Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): clinical description and natural history. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 9999C: 1-22(2017)
29. Castori M, Tinkle B, Levy H, Grahame R, Malfait F, Hakim A. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 9999C: 1-10(2017)