

FIBROMYALGIE : un syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile qui s'ignore ?

T. HERMANN-S-LÉ (1), G.E. PIÉRARD (2), PH. ANGENOT (3)

RÉSUMÉ : Certains patients fibromyalgiques présentent des signes cliniques et des modifications histopathologiques, immunohistochimiques et ultrastructurales du derme similaires au syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile (SEDH). Il est possible que certaines formes de fibromyalgie soient apparentées à un d'SEDH non diagnostiqué.

MOTS-CLÉS : *Fibromyalgie - Syndrome d'Ehlers-Danlos - Hypermobile - Ultrastructure cutanée*

**FIBROMYALGIA : AN UNRECOGNIZED EHLERS-DANLOS SYNDROME
HYPERMOBILE TYPE ?**

SUMMARY : Some patients suffering from fibromyalgia present with clinical signs and alterations in the histopathology, immunohistochemistry and ultrastructure of the dermis similar to the Ehlers-Danlos syndrome, hypermobile type (EDSH). Some types of fibromyalgia possibly represent an undiagnosed EDSH.

KEYWORDS : *Fibromyalgia - Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome - Skin ultrastructure*

INTRODUCTION

La fibromyalgie (FM) est caractérisée par des douleurs chroniques des muscles et des articulations, associée à une fatigue, une anxiété, une dépression ainsi que par des troubles cognitifs, du sommeil et de la digestion (1, 2). Elle se rencontre surtout chez les femmes jeunes ou d'âge moyen. Le diagnostic repose sur la présence d'un ensemble de points précis, douloureux (PD) à la pression du doigt (11/18 points au minimum), et, plus récemment, le diagnostic comporte également un score de sévérité des symptômes (SS) incluant une fatigue, des difficultés du réveil matinal et des troubles cognitifs (au moins 7/18 PD et 5/9 SS, ou 3 à 6/18 PD et 9 SS). L'étiologie de la fibromyalgie reste obscure jusqu'à ce jour.

Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile (SEDH) est caractérisé principalement par une hyperlaxité ligamentaire (score de Beighton > 5/9) et une peau veloutée ou modérément hyperextensible. Un de ces deux critères suffit pour certifier le diagnostic, selon la nosologie de Villefranche (3), qui définit les critères diagnostiques majeurs et mineurs du syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) et de ses différents types (4, 5). Le SEDH se complique souvent de plaintes articulaires, de polyalgies, d'hématomes fréquents, de fatigue et de troubles proprioceptifs et digestifs. Il s'agit d'une pathologie

génétique du tissu conjonctif, dont les anomalies ultrastructurales cutanées sont établies, mais dont les gènes mutés restent mal connus.

PATIENTS ET MÉTHODES

Nous avons examiné, entre août 2008 et juillet 2012, 52 patients fibromyalgiques, depuis 20 ans pour certains d'entre eux. Ils étaient adressés par des physiothérapeutes et des neurologues pour une recherche de SED. La majorité (49/52) étaient des femmes. Leur âge s'étendait entre 15 et 63 ans. A l'examen clinique, une hyperlaxité ligamentaire était présente et l'intensité de la douleur était variable au moment de l'examen. Le score de Beighton variait de 0 à 7/9 mais, dans la majorité des cas, le score était de 4 à 5/9, limite pour un SED typique. En revanche, on retrouvait une peau veloutée ou modérément extensible et de nombreux autres critères secondaires. Souvent, les antécédents familiaux et personnels révélaient une hyperlaxité articulaire ou des complications articulaires de type entorses ou subluxations, et des hématomes faciles.

Une biopsie cutanée fut réalisée au niveau d'une zone photoprotégée, aisselle ou fesse, pour exclure les modifications du tissu conjonctif dues à l'exposition solaire. Une partie de la biopsie était destinée à l'examen histopathologique du tissu conjonctif du derme et des dendrocytes dermiques de type 1(DD-1), marqués par l'anticorps anti-Facteur XIIIa (6). Une autre partie était réservée à une étude ultrastructurale au microscope électronique à transmission.

(1) Consultant Expert Clinique, Service de Dermatopathologie, Unilab Liège, CHU de Liège, Maître de Conférences, Université de Liège

(2) Professeur invité, Université de Liège et Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Besançon, France.

(3) Chef de Service, Centre de Réadaptation Fonctionnelle, Centre Hospitalier Peltzer-La Tourelle, Verviers

OBSERVATIONS ULTRASTRUCTURALES

La moitié des cas présentaient à l'examen dermatopathologique des modifications du collagène et/ou des fibres élastiques ainsi qu'une diminution du nombre de DD-1, dont les dendrites étaient souvent hypoplasiques. L'examen ultrastructural montrait, dans tous les cas, différentes anomalies du tissu conjonctif, en faveur d'un SEDH: faisceaux de collagène composés de fibrilles de diamètre variable, espacées de manière irrégulière. D'autres fibrilles avaient une section circinée ou en forme de fleur (fig. 1). Elles étaient parfois torsadées dans leur axe longitudinal, ou disposées en tourbillon au sein des faisceaux. Les fibres élastiques avaient un aspect particulier par leur contour déchiqueté, la présence de microcalcifications, et une augmentation des éléments osmiophiliques au sein de la matrice amorphe d'élastine.

CONCLUSION

Un biais de recrutement est possible dans notre étude, car nos patients étaient présélectionnés et adressés pour la recherche d'un SED. Il existe cependant de nombreux symptômes communs à la FM et au SEDH. Ceux-ci consistent en des polyalgies, une fatigue et des troubles proprioceptifs... L'hypermobilité articulaire est relatée au cours de la FM (1). Dans plusieurs études récentes conduites chez des patients FM, près de 46,6 à 64,2% des patients présentaient une hypermobilité articulaire, contre 22 à 28,8% dans les groupes contrôles, caractérisés par un score de Beighton nettement inférieur (7-9).

Dans notre série de patients FM, certains présentaient un score de Beighton insuffisant pour évoquer un SEDH typique, mais adéquat pour un syndrome d'hypermobilité bénigne familiale (SHBF) (10). Nous partageons l'opinion de certains auteurs qui considèrent que le SHBF n'est autre qu'une forme modérée du SEDH (11-15). En outre, l'hyperlaxité articulaire peut être masquée par les douleurs, l'arthrose ou les séquelles d'une intervention chirurgicale antérieure. Selon ces arguments, on peut s'interroger sur la parenté possible entre FM et SEDH. D'autres études devront être réalisées pour explorer cette hypothèse.

La reconnaissance de modifications ultrastructurales des fibrilles de collagène n'est pas un critère de diagnostic de certitude. Ces anomalies indiquent plutôt un indice de parenté entre des maladies qui auraient un impact commun ou voisin sur la fibrillogénèse du colla-

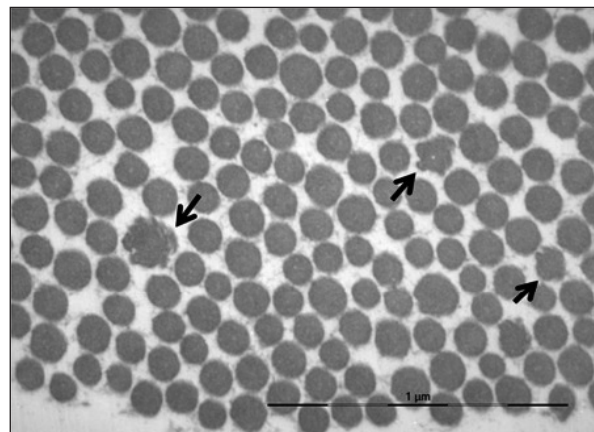


Figure 1. Fibrilles de collagène en forme de fleur (M)

gène. Il faut d'emblée remarquer que, à ce jour, l'apport de la génétique reste non contributive et que la complexité des anomalies rapportées dans les différents types de SED est particulièrement grande. Chaque forme clinique peut en effet être associée à diverses anomalies génétiques.

En conclusion, certains avis dogmatiques dans le domaine de la nosologie de certaines affections ne résisteront pas aux années à venir. Il faut s'attendre à des changements conceptuels dont certains devraient aboutir à une meilleure prise en charge des patients. Dans l'exemple évoqué ici, considérer que le patient FM émerge à la psychiatrie pour ses plaintes subjectives variées ou à une pathologie moléculaire, vraisemblablement génétique, a un impact profond sur la perception de la maladie par le patient et son entourage.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wolfe F.— The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptoms severity. *Arthritis Care Res*, 2010, **62**, 600-610.
2. Jahan F, Nanji K, Qidwai W, Qasim R.— Fibromyalgia syndrome: an overview of pathophysiology, diagnosis and management. *Oman Med J*, 2012, **27**, 192-195.
3. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al.— Ehlers-Danlos syndrome : revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet*, 1998, **77**, 31-37.
4. Hermanns-Lê T, Piérard GE.— Le syndrome d'Ehlers-Danlos. Un centenaire revisité. *Skin*, 2000, **3**, 138-141.
5. 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.
6. Hermanns-Lê T, Piérard GE.— Factor XIIIa-positive dendrocyte rarefaction in Ehlers-Danlos syndrome classic type. *Am J Dermatopathol*, 2001, **23**, 427-430.

7. Ofluoglu D, Gunduz OH, Kul-Panza E, Guven Z.— Hypermobility in women with fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol*, 2006, **25**, 291-293.
8. Sendur OF, Gurer G, Bozbas GT.— The frequency of hypermobility and its relationship with clinical findings of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol*, 2007, **26**, 485-487.
9. Ting TV, Hashkes PJ, Schikler K, et al.— The role of benign joint hypermobility in the pain experience in juvenile fibromyalgia : an observational study. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2012, Epub June 15.
10. Simpson MR.— Benign joint hypermobility syndrome : evaluation, diagnosis, and management. *J Am Osteopath Assoc*, 2006, **106**, 531-536.
11. Graham R.— Joint hypermobility and genetic collagen disorders : are they related? *Arch Dis Child*, 1999, **80**, 188-191.
12. Graham R.— Heritable disorders of connective tissue. *Balliere's Clin Rheumatol*, 2000, **14**, 345-361.
13. Adib N, Davies K, Graham R, et al.— Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? *Rheumatology (Oxford)*, 2005, **44**, 744-750.
14. Zweers MC, Kucharekova M, Schalkwijk J.— Tenascin-X: a candidate gene for benign joint hypermobility syndrome and hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome? *Ann Rheum Dis*, 2005, **64**, 504-505.
15. Hermannns-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, **878107**.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr T. Hermannns-Lê, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, Belgique.
E-mail : Trinh.hermannns@chu.ulg.ac.be