Par le docteur Jean-Pierre Lagacé
optométriste, M.Sc.



# Syndromes d'Ehlers-Danlos et complications oculaires • partie 2

## Syndrome d'Ehlers-Danlos cyphoscoliotique

Le syndrome d'Ehlers Danlos cyphoscoliotique (SEDk) est un sous-type de SDE causé par des mutations autosomiques récessives du gène PLOD1, qui code pour l'enzyme lysyl hydroxylase 1, ou du gène FKBP14, qui code pour la protéine de liaison FK506 22 kDa. Ces mutations entraînent des troubles du repliement du procollagène dans le réticulum endoplasmique et de la réticulation du collagène[73]. Ce sous-type est rare, avec une prévalence estimée à 1 sur 100 000[74]. Les manifestations cliniques de la SEDk comprennent une cyphoscoliose précoce, une hypermobilité articulaire, une hypotonie musculaire et une fragilité de la peau et du système vasculaire dans tout le corps[73]. En plus de ces résultats, des anomalies oculaires spécifiques sont souvent signalées chez les patients atteints de SEDk. Le thème commun de ces observations oculaires est la fragilité des structures touchées, ce qui accroît le risque de rupture et de dommages.

## Anomalies de la cornée et erreurs de réfraction

La microcornée, c'est-à-dire un diamètre de cornée anormalement petit, a été signalée chez des patients atteints de SEDk; c'est l'un des critères mineurs pour le diagnostic de SEDk spécifique du gène PLOD1[74]. Dans une série de cas de six patients atteints d'un SEDk confirmé lié au gène PLOD1, tous les patients présentaient une microcornée, avec des diamètres de cornée allant de 9 à 10,5 mm[75]. Il est à noter que le diamètre de la cornée d'un adulte normal est compris entre 11,04 et 12,50 mm chez les hommes et entre 10,70 et 12,58 mm chez les femmes. Dans une autre série de cas portant sur onze patients atteints de SEDk, tous les patients présentaient un amincissement de la cornée, ce qui constitue un risque important de gonflement et de rupture de la cornée[75].

En effet, sept des onze patients évalués avaient subi une rupture de la cornée spontanément ou après un traumatisme minime, et l'un d'entre eux présentait un hydrops cornéen.

Les anomalies de taille et de contour de la cornée peuvent également provoquer des erreurs de réfraction, un autre problème figurant sur la liste des critères mineurs pour le diagnostic du SEDk. Dans une série de cas, dix patients sur onze atteints de SEDk présentaient une myopie légère à sévère[76]. Ni et ses collègues rapportent le cas d'un individu diagnostiqué avec un SEDk à l'âge de 17 ans qui a développé une réduction permanente de l'acuité visuelle due à une amblyopie réfractive à l'âge de 3 ans[77]. Cela souligne l'importance d'une évaluation précoce de l'erreur de réfraction chez les enfants, et d'envisager des diagnostics tels que le SEDk lorsque des manifestations multisystémiques de dysfonctionnement du tissu conjonctif sont présentes.

## Fragilité oculaire et rupture du globe

Les scléroses bleues sont fréquemment signalées chez les patients atteints de SEDk. Le diagnostic différentiel pour les sclérotiques bleues est large, incluant des troubles du tissu conjonctif comme l'ostéogenèse imparfaite, le syndrome de Marfan, le syndrome de Van der Heave et le SED. Cependant, les sclérotiques bleues en particulier sont un critère mineur pour le diagnostic du SEDk[74, 75, 77]. Cette observation est due au fait que la sclérotique collagénique est fine, ce qui permet de visualiser l'uvée sous-jacente. Outre les implications esthétiques d'une sclérotique bleue, l'amincissement de la sclérotique augmente le risque de rupture du globe chez les patients atteints de SEDk, et la rupture peut se produire spontanément[78]. En outre, la réparation de la rupture du globe chez les patients présentant un amincissement scléral devrait être moins efficace pour sauver la vision. Enfin, le diagnostic de rupture du globe en l'absence de traumatisme ou après un traumatisme banal doit inciter à envisager un diagnostic de maladie du tissu conjonctif sous-jacente.

## Fragilité vasculaire

La fragilité des vaisseaux sanguins est une caractéristique de plusieurs sous-types de SED, dont le SEDk[23, 74]. Cette fragilité peut s'étendre aux vaisseaux rétiniens, augmentant le risque d'hémorragie rétinienne ou vitréenne et de décollement de la rétine[34]. Les patients atteints de SEDk présentent également un risque élevé de dissection ou de perforation artérielle, ainsi que d'accident vasculaire cérébral périnatal. Les accidents vasculaires cérébraux affectant les voies visuelles peuvent se manifester par un large éventail de problèmes, notamment une perte d'acuité et de champ visuels, un strabisme et un nystagmus.

## Syndrome de la cornée fragile

Le syndrome de la cornée fragile (BCS) est un regroupement de deux mutations génétiques connues, qui entraînent un amincissement significatif du tissu cornéen (220-450 microns) en raison d'une dérégulation de la régulation de la matrice extracellulaire. Les BCS de type 1 et de type 2 résultent de mutations des gènes de la protéine du doigt de zinc-469 (ZNF469 - chromosome 16q24) et de la protéine contenant le domaine PR (PRDM5/PFM2 - chromosome 4q27), respectivement[79, 80]. Les deux gènes affectés sont associés au maintien et à la génération d'une épaisseur cornéenne normale, tandis que PRDM5 est également lié au développement rétinien. Les deux gènes aident à la régulation de la matrice extracellulaire au niveau de la transcription. Diverses études ont montré que leur mauvais fonctionnement est associé à des effets délétères sur la régulation du collagène, la migration/adhésion cellulaire et le développement et la maintenance des composants de la matrice extracellulaire[80-82]. Bien qu'impliquant principalement les yeux, des caractéristiques systémiques du BCS, notamment une peau hyperextensible, des articulations hypermobiles, des membranes tympaniques hyperconformes, une perte auditive, des contractures articulaires et une arachnodactylie, ont été identifiées[23]. Diverses structures oculaires sont affectées par le BCS, ce qui entraîne une constellation de symptômes.

## Cornée

Le BCS affecte principalement la cornée, l'amincissement de la cornée se manifestant par un kératoglobus ou un kératocône progressif et précoce. Cet amincissement entraîne une fragilité décrite pour la première fois en 1968 par le Dr Richard Stein, après qu'une tentative de réparation par suture d'une perforation cornéenne ait entraîné la rupture de la cornée en « miettes »[83]. En raison de cet amincissement, les patients présentent un risque élevé de rupture et de perforation de la cornée avec un traumatisme mineur, souvent à un jeune âge. Compte tenu de la fragilité du tissu cornéen, les perforations chez ces patients sont assez difficiles à traiter et le risque d'infection est élevé après l'opération, ce qui peut entraîner des infections aveuglantes[84]. De plus, les patients atteints de BCS présentent une myopie élevée, une mégalocornée et des cicatrices cornéennes. La myopie est associée à des longueurs axiales normales à légèrement élevées et on pense qu'elle est due à l'amincissement et à l'accentuation de la cornée.

La cicatrisation cornéenne se présente souvent comme le résultat chronique d'un kératocône ou liée à des tentatives de réparation antérieures[23, 80]. Comme le BCS provoque généralement une dégradation de la cornée, des lésions et des cicatrices ultérieures tôt dans la vie, les enfants courent un risque sérieux de développer une amblyopie[85]. Le traitement difficile de cette maladie est illustré par Shalicka et coll. dans leur rapport sur le suivi à long terme des patients porteurs de la mutation ZNF469. Malgré tous les efforts déployés et la prise en charge rapide de la rupture de la cornée et des complications du patient, le patient s'est retrouvé avec une vision de perception de la lumière dans un seul œil et est devenu aveugle de l'autre[86]. Notamment, les porteurs de mutations génétiques BCS sont généralement asymptomatiques, mais peuvent également présenter une myopie et un certain degré d'amincissement de la cornée[81]. Dans l'ensemble, les patients atteints de BCS ont des cornées minces et fragiles prédisposées aux dommages traumatiques après un traumatisme mineur, présentant souvent un défi chirurgical, avec un risque d'infection, une erreur de réfraction et des modifications structurelles de la cornée.

## Conjonctives et sclères

L'association de la sclérotique teintée de bleu existe dans diverses affections, notamment les syndromes d'Ehlers-Danlos (BCS inclus), le syndrome de Marfan et l'ostéogenèse imparfaite[87]. Bien que la sclérotique bleue ne soit pas unique ni universellement présente chez les patients atteints de BCS, elle peut fournir des informations cliniques utiles. La présence de sclérotique bleue est corrélée à une réduction d'au moins 33 % de l'épaisseur centrale de la cornée[79]. Bien qu'elle ne soit pas spécifique au BCS, la présence de la sclérotique bleue peut suggérer un amincissement de la cornée et devrait entraîner des investigations supplémentaires dans tous les cas.

## Décollement de la rétine et glaucome

Les caractéristiques rares du BCS peuvent inclure des décollements de la rétine et un glaucome secondaire possible. Ces cas sont peu rapportés dans la littérature et sont souvent associés à une myopie élevée[88, 89]. Notamment, les experts soulignent que le décollement de la rétine et le glaucome sont rares dans le BCS, et ne sont généralement pas des signes observés lors de la présentation initiale, bien que leur incidence soit peut-être masquée par la nécessité de gérer les perforations du globe à un âge précoce, ainsi que par l'énucléation ou d'autres facteurs de complication[80, 81].

## Syndrome d'Ehlers Danlos spondylodysplasique

Le syndrome d'Ehlers Danlos spondylodysplasique (SEDsp) est un type de SED caractérisé par une petite taille, une hypotonie musculaire et une inclinaison des membres[23, 90]. Il existe 3 critères mineurs spécifiques au gène associés au développement du tissu conjonctif dans le SEDsp, notamment B4GALT7 (code pour la galactosyltransférase I), B3GALT6 (code pour la galactosyltransférase II) et SLC39A13 (code pour la protéine homodimérique transmembranaire de type zrt/irt 13 ou ZIP13[23, 90]. Des résultats ophtalmiques notables associés à ces gènes ont été rapportés.

## Anomalies oculaires antérieures : cornée, sclère, iris et cristallin

Diverses anomalies de l'œil antérieur ont été documentées dans le SEDsp. Arunrut et coll. ont observé une opacification bilatérale de la cornée avec une cicatrisation cornéenne unilatérale chez un patient présentant une mutation faux-sens dans B4GALT7[91]. L'opacification de la cornée peut rendre l'examen ophtalmique particulièrement difficile compte tenu de la vue difficile du cristallin, de la rétine et du nerf optique. Des études menées par Van Damme et coll., Cartault et coll., Sellars et coll. ont montré la microcornée, la mégalocornée et la sclérocornée dans le SEDsp, respectivement[92-94]. Ces anomalies cornéennes dans le SEDsp peuvent être liées à une diminution du collagène stromal dermique et cornéen, comme l'ont démontré Fukada et coll. chez des souris knock-out Slc39a13[95]. Ces modifications cornéennes peuvent non seulement provoquer des symptômes visuels, notamment la myopie et l'hypermétropie, mais également augmenter le risque de glaucome.

Arunrut et coll. ont observé des colobomes bilatéraux de l'iris inféronasal chez une fillette de 5 ans présentant une nouvelle mutation faux-sens chez B4GALT7[91]. Des expériences menées par Bullock et coll. ont démontré des colobomes d'iris et des cataractes chez des souris homozygotes pour un allèle de piège à gènes ciblant l'héparane sulfate-2 sulfotransférase (Hs2st1)[96]. Plusieurs groupes ont également illustré des anomalies du cristallin dans le SEDsp, y compris des cataractes sous-capsulaires postérieures[91, 97, 98]. Munns et coll. ont rapporté un cas de cataracte sous-capsulaire postérieure bilatérale chez un enfant de 12 ans atteint de SEDsp qui a été traité par lensectomie bilatérale. Plusieurs chercheurs ont également documenté la sclérotique bleue dans le SEDsp[90, 99-101].

## Annexes orbitales et oculaires

Les caractéristiques craniofaciales comprennent une bosse frontale, une hypoplasie au milieu du visage, un faciès triangulaire, des yeux proéminents ou une proptose, des fissures palpébrales obliques vers le bas, un strabisme (ésotropie, exotropie) et une ptose congénitale[91]. Les patients présentant des anomalies craniofaciales peuvent présenter une vision double, une stéréopsie fine réduite et/ou une acuité réduite. De plus, ceux-ci peuvent entraîner un strabisme (ésotropie, exotropie), ce qui, chez les patients pédiatriques, peut entraîner une amblyopie.

## Anomalies oculaires postérieures : nerf optique et rétine

Des anomalies oculaires postérieures ont également été documentées dans le SEDsp. Une atrophie péripapillaire ainsi qu'une atrophie du nerf optique secondaire au glaucome ont été mises en évidence[90]. Des études supplémentaires ont révélé des nerfs optiques bilatéraux et un colobome bilatéral du nerf optique[91]. Des expériences menées par Cai et coll. chez la souris ont démontré un développement défectueux du disque optique et de la tige associé à des mutations dans les gènes de la N-sulfotransférase de sulfate d'héparane (HS) (Ndst1 et Ndst2) et des gènes de la HS O-sulfotransférase (Hs2st, Hs6st1 et Hs6st2)[102]. De même, Fuerst et coll. ont montré un colobome de la tige optique secondaire à la surexpression de l'agrine, un protéoglycane HS majeur dans la membrane limitante interne chez la souris[103]. En plus du nerf optique, une pathologie rétinienne a également été mise en évidence dans le SEDsp.

Malfait, coll., Munns et coll. ont observé des décollements de rétine spontanés chez des patients présentant des mutations B3GALT6[90, 97]. Des études du fond d'œil menées par Alanay et coll. ont révélé une rétinopathie pigmentaire et une atténuation vasculaire rétinienne chez des patients atteints d'un syndrome spondylo-oculaire associé à des mutations de XYLT2[104].

## Syndrome d'Ehlers-Danlos musculocontractural

Le syndrome d'Ehlers-Danlos musculocontractural (SEDmc) est un sous-type rare d'Ehlers-Danlos qui a été signalé chez moins de 100 patients dans le monde[105, 106]. Le SEDmc est autosomique récessif et est causé par une carence en glycosaminoglycane dermatan sulfate[107]. Cette déficience résulte d'un défaut du gène de la sulfotransférase 14/dermatan 4-O-sulfotransférase 1 (CHST14/D4ST1) ou de la dermatane sulfate épimérase (DSE)[105].

L'absence relative de sulfate de dermatane entraîne un excès de sulfate de chondroïtine, ce qui finit par perturber la structure normale du collagène dans tout le corps. Les manifestations oculaires varient entre SEDmc-CHST14 et SEDmc-DSE et leurs mutations associées. Les manifestations oculaires courantes, notamment le strabisme, le glaucome et l'erreur de réfraction, sont répertoriées comme des critères mineurs pour le SEDmc.

## État de la réfraction

Les patients atteints de SEDmc peuvent présenter des erreurs de réfraction visuellement significatives. Parmi ceux-ci, la myopie est le plus souvent rapportée, suivie de l'astigmatisme et de l'hypermétropie[23, 108-110]. Les patients atteints de SEDmc peuvent se plaindre d'une vision floue nécessitant une correction appropriée avec des lunettes. La correction des erreurs de réfraction élevées est particulièrement importante au début de la vie pour éviter l'amblyopie.

## Cornée, sclère, iris

Des anomalies du segment antérieur ont été signalées dans le SEDmc. Par exemple, une microcornée, c'est-à-dire une cornée anormalement petite (< 10 mm de diamètre) associée à un segment antérieur encombré, peut être mise en évidence[110]. La microcornée est associée à un certain nombre de comorbidités oculaires, notamment un mauvais développement du cristallin avec formation de cataracte et un glaucome à angle fermé. Les signes de sclérotique présents dans le SEDmc comprennent le pannus, la néovascularisation, la cornée plate, la sclérocornée, la scléromalacie et la sclérotique bleue[106, 108]. Ces conditions peuvent entraîner une vision réduite, une amblyopie, un risque accru de perforation oculaire après un traumatisme et une probabilité accrue du besoin de greffe de cornée pour réhabiliter la vision.

Jenecke et coll. ont signalé une atrophie de l'iris et des synéchies postérieures et antérieures dans le SEDmc, augmentant le risque de glaucome. Des anomalies du développement oculaire ont également été observées dans le SEDmc, notamment la nanophtalmie, dans laquelle l'œil entier est plus petit que la normale, ou la microphtalmie où l'œil est petit et désorganisé[108]. Les deux anomalies structurelles augmentaient le risque de glaucome à angle fermé.

## Annexes orbitaires et oculaires

Les défauts primaires du SEDmc peuvent affecter de nombreuses structures oculaires et orbitaires. Les patients atteints de SEDmc ont un aspect caractéristique résultant de malformations craniofaciales, entraînant une hypoplasie malaire, des yeux inclinés vers le bas et un hypertélorisme[105, 106, 110]. D'autres anomalies oculofaciales peuvent inclure des sourcils touffus avec ou sans synophrys, une proptose et une ptose[106, 108]. Ces dysmorphismes peuvent avoir un impact négatif sur l'estime de soi et la santé psychologique des patients, déjà connues pour être sous-optimales chez les patients atteints de SED[111]. Dans le cadre d'anomalies craniofaciales, le SEDmc peut également présenter un désalignement significatif des muscles extraoculaires ou un strabisme[23, 110]. Les patients peuvent se plaindre de diplopie et, si elle n'est pas corrigée tôt dans la vie, une amblyopie peut s'ensuivre.

## Rétine

Diverses anomalies rétiniennes ont également été rapportées dans le SEDmc. Il s'agit notamment d'hémorragies rétiniennes, d'un fond d'œil de la peau d'orange, ainsi que d'une atrophie rétinienne périphérique[106]. Dans certains rapports, la perte de vision due au SEDmc était causée par une dégénérescence et un décollement de la rétine, ainsi que par des fissures de laque avec saignement maculaire[106, 109].

## Neuropathie optique

Un glaucome avec pression intraoculaire élevée est fréquemment rapporté dans le SEDmc. En tant que neuropathie optique progressive chronique, le glaucome doit être diagnostiqué et traité tôt pour prévenir une perte de vision irréversible. Les patients atteints de SEDmc peuvent présenter un glaucome à angle ouvert ou fermé, ce dernier pouvant être associé à des anomalies du segment antérieur signalées ci-dessus[111].

## Complications vasculaires

Les patients atteints de SEDmc souffrent souvent d'un retard neuromusculaire et neurodéveloppemental[106]. En raison de la facilité des saignements, les patients courent un risque plus élevé de développer une hémorragie intracérébrale, qui peut être associée à une perte du champ visuel et de l'acuité, au strabisme et au nystagmus. Des saignements épiduraux et une hydrocéphalie obstructive secondaire ont également été signalés après un traumatisme mineur, pouvant entraîner un œdème papillaire et des lésions permanentes secondaires du nerf optique[109].

## Syndrome d'Ehlers Danlos myopathique

Le syndrome d'Ehlers-Danlos myopathique (SEDm) est un sous-type rare de SED causé par une mutation génétique COL12A1 entraînant la production anormale de la chaîne de collagène de type XII-alpha, affectant la structure et la fonction de la myomatrice. Contrairement à d'autres sous-types de SED, le SEDm peut être hérité d'un mode autosomique dominant ou autosomique récessif[23]. Les caractéristiques cliniques du MED comprennent une hypotonie et une atrophie musculaires congénitales qui s'améliorent souvent avec l'âge, un retard moteur du développement, une hypermobilité, des contractures de l'articulation proximale, une peau molle et des cicatrices atrophiques[65, 107].

Des manifestations oculaires ont été décrites dans le SED myopathique. Les symptômes associés au retard de développement moteur et à la myopathie comprennent la faiblesse musculaire, la raideur, les crampes et les spasmes[107]. Ceux-ci peuvent se manifester par une ptose, un blépharospasme douloureux et une diplopie intermittente, pouvant conduire à l'amblyopie. De plus, la pathologie myomatricielle observée dans le SEDm peut potentiellement compromettre l'intégrité structurelle des paupières, entraînant une laxité excessive des paupières. Les patients peuvent se plaindre d'une sensation chronique de corps étranger, d'yeux secs, de rougeurs oculaires et d'épiphora dus à une altération de la fonction de la pompe lacrymale secondaire à une fermeture anormale de la paupière. De plus, la cicatrisation atrophique caractéristique du SEDm a des implications importantes concernant la candidature à la chirurgie ophtalmique compte tenu de l'altération de la cicatrisation postopératoire.

Étant donné que la faiblesse et l'atrophie musculaires diminuent avec l'âge, il peut parfois être prudent pour les praticiens de retarder la réparation chirurgicale orbitaire et/ou périorbitaire afin d'optimiser les résultats postopératoires.

## Syndrome d'Ehlers Danlos parodontal

Le syndrome d'Ehlers-Danlos parodontal (SEDp) est un sous-type rare de SED avec une transmission autosomique dominante causée par des mutations dans deux gènes liés, C1R et C1S, qui codent pour les sous-unités C1r et C1s du complément 1. Notamment, des anomalies ophtalmiques ont également été signalées dans le SEDp.

## Annexes orbitales et oculaires

Des yeux proéminents et des caractéristiques faciales marfanoïdes telles que des yeux largement espacés (hypertélorisme), une énophtalmie, des fissures palpébrales obliques vers le bas ont été documentées dans le SEDp[112]. Ces dysmorphismes pourraient contribuer à une réduction de l'estime de soi et s'ajouter à la douleur psychologique largement signalée chez les patients atteints de SED[113]. Ces personnes peuvent présenter des problèmes oculaires notables, notamment une irritation non spécifique et une sensation de corps étranger, une sécheresse, un écoulement mucoïde, une rougeur, un œdème des paupières et une photosensibilité. Le SEDp a également été associé à une augmentation globale du taux d'infection. Dans le cadre d'infections des sinus, les patients atteints de SEDp peuvent présenter un risque accru de cellulite orbitaire qui peut se manifester par des douleurs oculaires, une motilité oculaire restreinte, un gonflement périorbitaire et, dans les cas graves, une diminution de la vision des couleurs suivie d'une perte complète de la vision secondaire à la compression du nerf optique.

Presque toutes les personnes atteintes de SEDp (96 %) ont signalé des ecchymoses faciles dès la petite enfance[114]. La fragilité cutanée impliquant la périorbite peut entraîner un dermatochalasis important et des symptômes visuels associés, notamment un encombrement du champ visuel, une lourdeur des paupières et des maux de tête associés à la fin de la journée[114–116]. De plus, la cicatrisation atrophique retardée des plaies a des implications importantes concernant la candidature à la chirurgie ophtalmique compte tenu de l'altération de la cicatrisation postopératoire.

## Anomalies vasculaires

Diverses complications vasculaires ont été documentées dans le SEDp, notamment la dissection aortique, la rupture de l'anévrisme cérébral et le myocarde[117, 118]. Dans ces circonstances, il peut être utile de conseiller aux patients atteints de SEDp d'éviter diverses activités, y compris les sports à fort impact et l'haltérophilie. De plus, l'IRM cérébrale chez les adultes atteints de SEDp a montré des anomalies de la substance blanche compatibles avec une maladie sous-jacente des petits vaisseaux associée au vieillissement[117, 118]. Ces patients atteints de vasculopathie intracrânienne peuvent subir une perte monoculaire transitoire de la vision, ce qui devrait entraîner un examen immédiat de l'AVC. De plus, les patients atteints d'une maladie cérébrovasculaire affectant les voies visuelles peuvent développer des déficits du champ visuel, un nystagmus et un strabisme.

## Résumé : classification des syndromes d'Ehlers–Danlos117

Les syndromes d'Ehlers—Danlos (SED) sont un groupe de 13 sous-types nosologiques, avec pour chacun une base physiopathologique, des critères diagnostiques spécifiques, des complications et un pronostic différents. Il est très important d'aller jusqu'aux explorations génétiques pour confirmer un diagnostic et proposer au patient un suivi et une prise en charge adaptés au sous-type de SED dont il est atteint, et pour délivrer un conseil génétique précis aux familles. La possibilité désormais d'identifier les gènes responsables de 12 parmi les 13 types de SED et l'apport des nouvelles technologies en génétique laissent espérer l'émergence future de thérapies spécifiques pour chaque type de SED.

## Syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile

Le syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile (SEDh) est le type le plus fréquent. Ses bases physiopathologiques ne sont pas encore identifiées. Il semble se transmettre sur le mode autosomique dominant et être plus fréquent chez les femmes.

Le score de Beighton est un des moyens simples de mesurer l'hyperlaxité articulaire. Des critères permettant de poser ce diagnostic. Les patients décrivent des douleurs articulaires, musculaires, rachidiennes, mais aussi abdominales, pelviennes ou des céphalées. Une composante neuropathique est souvent retrouvée au score DN4 avec parfois des tableaux d'hyperalgésie généralisée. Le SEDh a des conséquences psychosociales pouvant conduire à des syndromes anxiodépressifs et à des attitudes d'évitement des situations à risque de récidive d'entorses ou de luxations (allant parfois jusqu'à la kinésiophobie). D'autres symptômes moins spécifiques sont décrits dans le SEDh : fatigabilité anormale, troubles de la proprioception, maladresse, syndrome de déficit postural, anomalies de statique rachidienne, symptômes digestifs (troubles fonctionnels intestinaux, hernies et prolapsus), troubles vésicosphinctériens, résistance aux anesthésiques locaux.

## SED classique

Le SED classique est dû à une mutation dans un des gènes du collagène 5. Il se manifeste par une hyperlaxité articulaire généralisée et une atteinte cutanée caractéristique : peau douce et veloutée, hyperextensible, fragile; hématomes; cicatrices papyracées atrophiques; pseudotumeurs molluscoïdes.

## SED classique-like

Le SED classique-like avec déficit en ténascine X se distingue de la forme classique par sa transmission autosomique récessive, l'atteinte neuromusculaire et l'absence de cicatrices atrophiques.

## SED vasculaire

Le SED vasculaire est dû à des mutations dans le gène COL3A1 (rarement COL1A1). Les patients ont souvent un morphotype évocateur et une peau fine laissant apparaître le réseau veineux sous-cutané. Ils sont exposés à des complications pouvant engager le pronostic vital : complications artérielles (dissection, anévrisme ou fistule artérioveineuse), perforations coliques spontanées, pneumothorax et risque de fragilité de la paroi utérine (en particulier lors de l'accouchement).

## SED cyphoscoliotique

Le SED cyphoscoliotique, de transmission autosomique récessive, est responsable d'une hypotonie musculaire congénitale, d'une cyphoscoliose congénitale sévère, d'une hyperlaxité articulaire et expose à des complications artérielles. Il est dû soit à un déficit en lysyl-hydroxylase 1 (associé à des cicatrices atrophiques et une fragilité oculaire pouvant aller du décollement de rétine à la rupture du globe), soit à des mutations du gène FKBP14 (associé alors à une surdité congénitale et une atrophie musculaire).

## SED arthrochalasique

Le SED arthrochalasique est dû à des mutations dans les gènes du collagène 1. Les patients présentent une histoire de luxation congénitale des hanches, une hyperlaxité articulaire compliquée d'entorses et de luxations, une peau fragile et hyperextensible avec des cicatrices atrophiques, une hypotonie musculaire et une cyphoscoliose.

## SED dermatosparaxis

Le SED dermatosparaxis, de transmission autosomique récessive est dû à un déficit de l'enzyme chargée du clivage du procollagène de type 1 (codée par le gène ADAMTS2). Il se manifeste par une fragilité cutanée extrême, une peau redondante, des hernies abdominales, un retard de croissance et des caractéristiques craniofaciales évocatrices. Il expose à des complications périnatales liées à la fragilité du tissu conjonctif.

## SED spondylodysplasique

Le SED spondylodysplasique, de transmission autosomique récessive, est responsable d'une petite taille, d'une incurvation des membres, d'une hypotonie musculaire et d'un retard psychomoteur. Des anomalies sont retrouvées sur les radiographies osseuses. Il est dû à des mutations soit dans le gène B4GALT7 (associé à une synostose radio-ulnaire et des contractures des coudes), soit dans le gène B3GALT6 (associé alors à une cyphoscoliose précoce, des contractures des mains, une ostéoporose, des anévrismes de l'aorte), soit dans le gène SLC39A13 (avec atrophie de l'éminence thénar)[6,7].

## SED « musculocontractural »

Le SED « musculocontractural », de transmission autosomique récessive, est évoqué devant des contractures congénitales en adduction-flexion, des pieds équinovarus, une fragilité cutanée avec cicatrices atrophiques, des luxations récurrentes, une déformation thoracique, des pneumothorax et des troubles ophtalmologiques. Il est dû le plus souvent à des mutations du gène CHST14, et exceptionnellement du gène DSE.

## Syndrome de la cornée fragile

Le syndrome de la cornée fragile, de transmission autosomique récessive, est dû à des mutations dans les gènes ZNF469 et PRDM5. Il se manifeste par des signes ophtalmologiques sévères (fragilité des tissus), une surdité et des troubles musculosquelettiques.

## SED myopathique

Le SED myopathique se manifeste par une hypotonie musculaire congénitale, des contractures articulaires proximales, une hyperlaxité des articulations distales et un retard de développement moteur. Il est dû à des mutations dans le gène COL12A1.

## SED parodontal

Le SED parodontal, de transmission autosomique dominante, entraîne une périodontopathie précoce sévère et prédispose aux infections. Les patients présentent des placards d'hématomes prétibiaux. Il est dû à des mutations dans les gènes C1R ou C1S.

## SED cardiaque valvulaire

Le SED cardiaque valvulaire, de transmission autosomique récessive, est dû à des mutations du gène COL1A2 et responsable d'une valvulopathie sévère progressive.

## RÉFÉRENCES


73. Baumann M, Giunta C, Krabichler B, Rüschendorf F, Zoppi N, Colombi M, et coll. Mutations in FKBP14 cause a variant of Ehlers-Danlos syndrome with progressive kyphoscoliosis, myopathy, and hearing loss. Am J Hum Genet. (2012) 90:201–16. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.12.004
74. Rohrbach M, Vandersteen A, Yiş U, Serdaroglu G, Ataman E, Chopra M, et coll. Phenotypic variability of the kyphoscoliotic type of Ehlers-Danlos syndrome (EDS VIA): clinical, molecular and biochemical delineation. Orphanet J Rare Dis. (2011) 6:46. doi: 10.1186/1750-1172-6-46
75. Abdalla EM, Rohrbach M, Burer C, Kraenzlin M, El-Tayeby H, Elbelbesy MF, et coll. Kyphoscoliotic type of Ehlers-Danlos Syndrome (EDS VIA) in six Egyptian patients presenting with a homogeneous clinical phenotype. Eur J Pediatr. (2015) 174:105–12. doi: 10.1007/s00431-014-2429-9
76. Wenstrup RJ, Murad S, Pinnell SR. Ehlers-Danlos syndrome type VI: clinical manifestations of collagen lysyl hydroxylase deficiency. J Pediatr. (1989) 115:405–9. doi: 10.1016/S0022-3476(89)80839-X
77. Ni X, Jin C, Jiang Y, Wang O, Li M, Xing X, et coll. The first case report of Kyphoscoliotic Ehlers-Danlos syndrome of chinese origin with a novel PLOD1 gene mutation. BMC Med Genet. (2020) 21:214. doi: 10.1186/s12881-020-01154-3
78. Lozada R, Amaral C, Alvarez-Falcón S, Izquierdo NJ, Oliver COLL. Successful repair of a spontaneous scleral rupture in a patient with type VI Ehlers-Danlos syndrome. Am J Ophthalmol Case Rep. (2020) 20:100961. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100961
79. Abu A, Frydman M, Marek D, Pras E, Nir U, Reznik-Wolf H. Deleterious mutations in the Zinc-Finger 469 gene cause brittle cornea syndrome. Am J Hum Genet. (2008) 82:1217–22. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.04.001
80. Walkden A, Burkitt-Wright E, Au L. Brittle cornea syndrome : current perspectives. Clin Ophthalmol. (2019) 13:1511–6. doi: 10.2147/OPTH.S185287
81. Burkitt Wright EM, Porter LF, Spencer HL, Clayton-Smith J, Au L, Munier FL, et coll. Brittle cornea syndrome: recognition, molecular diagnosis and management. Orphanet J Rare Dis. (2013) 8:68. doi: 10.1186/1750-1172-8-68
82. Rohrbach M, Spencer HL, Porter LF, Burkitt-Wright EM, Bürer C, Janecke A, et coll. ZNF469 frequently mutated in the brittle cornea syndrome (BCS) is a single exon gene possibly regulating the expression of several extracellular matrix components. Mol Genet Metab. (2013) 109:289–95. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.04.014
83. Stein R, Lazar M, Adam A. Brittle cornea. A familial trait associated with blue sclera. Am J Ophthalmol. (1968) 66:67–9. doi: 10.1016/0002-9394(68)91789-3
84. Matalia HP, Nandini C, Matalia J. Surgical technique for the management of corneal perforation in brittle cornea. Indian J Ophthalmol. (2021) 69:2521–3. doi: 10.4103/ijo.IJO_2542_20
85. Eleiwa T, Raheem M, Patel NA, Berrocal AM, Grajewski A, Abou Shousha M. Case series of brittle cornea syndrome. Case Rep Ophthalmol Med. (2020) 2020:4381273. doi: 10.1155/2020/4381273
86. Skalicka P, Porter LF, Brejchova K, Malinka F, Dudakova L, Liskova P. Brittle cornea syndrome: Disease-causing mutations in ZNF469 and two novel variants identified in a patient followed for 26 years. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. (2020) 164:183–8. doi: 10.5507/bp.2019.017
87. Cameron JA. Corneal abnormalities in Ehlers-Danlos syndrome type VI. Cornea. (1993) 12:54–9. doi: 10.1097/00003226-199301000-00009
88. Christensen AE, Knappskog PM, Midtbø M, Gjesdal CG, Mengel-From J, Morling N, et coll. Brittle cornea syndrome associated with a missense mutation in the zinc-finger 469 gene. Invest Ophthalmol Vis Sci. (2010) 51:47–52. doi: 10.1167/iovs.09-4251
89. Izquierdo L, Mannis MJ, Marsh PB, Yang SP, McCarthy JM. Bilateral spontaneous corneal rupture in brittle cornea syndrome: a case report. Cornea. (1999) 18:621–4. doi: 10.1097/00003226-199909000-00019
90. Malfait F, Kariminejad A, Van Damme T, Gauche C, Syx D, Merhi-Soussi F, et coll. Defective initiation of glycosaminoglycan synthesis due to B3GALT6 mutations causes a pleiotropic Ehlers-Danlos-syndrome-like connective tissue disorder. Am J Hum Genet. (2013) 92:935–45. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.04.016
91. Arunrut T, Sabbadini M, Jain M, Machol K, Scaglia F, Slavotinek A. Corneal clouding, cataract, and colobomas with a novel missense mutation in B4GALT7-a review of eye anomalies in the linkeropathy syndromes. Am J Med Genet A. (2016) 170:2711–8. doi: 10.1002/ajmg.a.37809
92. Cartault F, Munier P, Jacquemont ML, Vellayoudom J, Doray B, Payet C, et al. Expanding the clinical spectrum of B4GALT7 deficiency: homozygous p.R270C mutation with founder effect causes Larsen of Reunion Island syndrome. Eur J Hum Genet. (2015) 23:49–53. doi: 10.1038/ejhg.2014.60
93. Sellars EA, Bosanko KA, Lepard T, Garnica A, Schaefer GB. A newborn with complex skeletal abnormalities, joint contractures, and bilateral corneal clouding with sclerocornea. Semin Pediatr Neurol. (2014) 21:84–7. doi: 10.1016/j.spen.2014.04.007
94. Van Damme T, Pang X, Guillemyn B, Gulberti S, Syx D, De Rycke R, et al. Biallelic B3GALT6 mutations cause spondylodysplastic Ehlers-Danlos syndrome. Hum Mol Genet. (2018) 27:3475–87. doi: 10.1093/hmg/ddy234
95. Fukada T, Civic N, Furuichi T, Shimoda S, Mishima K, Higashiyama H, et al. The zinc transporter SLC39A13/ZIP13 is required for connective tissue development; its involvement in BMP/TGF-beta signaling pathways. PLoS ONE. (2008) 3:e3642. doi: 10.1371/journal.pone.0003642
96. Bullock SL, Fletcher JM, Beddington RS, Wilson VA. Renal agenesis in mice homozygous for a gene trap mutation in the gene encoding heparan sulfate 2-sulfotransferase. Genes Dev. (1998) 12:1894–906. doi: 10.1101/gad.12.12.1894
97. Munns CF, Fahiminiya S, Poudel N, Munteanu MC, Majewski J, Sillence DO, et al. Homozygosity for frameshift mutations in XYLT2 result in a spondylo-ocular syndrome with bone fragility, cataracts, and hearing defects. Am J Hum Genet. (2015) 96:971–8. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.04.017
98. Taylan F, Costantini A, Coles N, Pekkinen M, Héon E, Siklar Z, et al. Spondyloocular syndrome : novel mutations in XYLT2 gene and expansion of the phenotypic spectrum. J Bone Miner Res. (2016) 31:1577–85. doi: 10.1002/jbmr.2834
99. Giunta C, Elçioglu NH, Albrecht B, Eich G, Chambaz C, Janecke AR, et al. Spondylocheiro dysplastic form of the Ehlers-Danlos syndrome–an autosomal-recessive entity caused by mutations in the zinc transporter gene SLC39A13. Am J Hum Genet. (2008) 82:1290–305. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.05.001
100. Nakajima M, Mizumoto S, Miyake N, Kogawa R, Iida A, Ito H, et al. Mutations in B3GALT6, which encodes a glycosaminoglycan linker region enzyme, cause a spectrum of skeletal and connective tissue disorders. Am J Hum Genet. (2013) 92:927–34. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.04.003
101. Ritelli M, Chiarelli N, Zoppi N, Dordoni C, Quinzani S, Traversa M, et al. Insights in the etiopathology of galactosyltransferase II (GalT-II) deficiency from transcriptome-wide expression profiling of skin fibroblasts of two sisters with compound heterozygosity for two novel. Mol Genet Metab Rep. (2015) 2:1–15. doi: 10.1016/j.ymgmr.2014.11.005

## RÉFÉRENCES


102. Cai Z, Grobe K, Zhang X. Role of heparan sulfate proteoglycans in optic disc and stalk morphogenesis. Dev Dyn. (2014) 243:1310–6. doi: 10.1002/dvdy.24142

103. Fuerst PG, Rauch SM, Burgess RW. Defects in eye development in transgenic mice overexpressing the heparan sulfate proteoglycan agrin. Dev Biol. (2007) 303:165–80. doi: 10.1016/j.ydbio.2006.11.033

104. Alanay Y, Superti-Furga A, Karel F, Tunçbilek E. Spondylo-ocular syndrome: a new entity involving the eye and spine. Am J Med Genet A. (2006) 140:652–6. doi: 10.1002/ajmg.a.31119

105. Kosho T, Mizumoto S, Watanabe T, Yoshizawa T, Miyake N, Yamada S. Recent advances in the pathophysiology of musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome. Genes. (2019) 11:43. doi: 10.3390/genes11010043

106. Minatogawa M, Unzaki A, Morisaki H, Syx D, Sonoda T, Janecke AR, et al. Clinical and molecular features of 66 patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by pathogenic variants in. J Med Genet. (2021). doi : 10,1136/jmedgenet-2020-107623

107. Islam M, Chang C, Gershwin ME. Ehlers-Danlos syndrome : Immunologic contrasts and connective tissue comparisons. J Transl Autoimmun. (2021) 4:100077. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100077

108. Janecke AR, Li B, Boehm M, Krabichler B, Rohrbach M, Müller T, et al. The phenotype of the musculocontractural type of Ehlers-Danlos syndrome due to CHST14 mutations. Am J Med Genet A. (2016) 170A :103–15. doi: 10.1002/ajmg.a.37383

109. Schirwani S, Metcalfe K, Wagner B, Berry I, Sobey G, Jewell R, et al. associated musculocontractural EDS, a milder phenotype or phenotypic variability. Eur J Med Genet. (2020) 63:103798. doi: 10.1016/j.ejmg.2019.103798

110. Shimizu K, Okamoto N, Miyake N, Taira K, Sato Y, Matsuda K, et al. Delineation of dermatan 4-O-sulfotransferase 1 deficient Ehlers-Danlos syndrome: observation of two additional patients and comprehensive review of 20 reported patients. Am J Med Genet A. (2011) 155A :1949–58. doi: 10.1002/ajmg.a.34115

111. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10185365/

112. Kapferer-Seebacher I, Waisfisz Q, Boesch S, Bronk M, van Tintelen P, Gizewski ER, et al. Periodontal Ehlers-Danlos syndrome is associated with leukoencephalopathy. Neurogenetics. (2019) 20:1–8. doi: 10,1007/s10048-018-0560-x

113. Bennett SE, Walsh N, Moss T, Palmer S. Understanding the psychosocial impact of joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type: a qualitative interview study. Disabil Rehabil. (2021) 43:795–804. doi: 10.1080/09638288.2019.1641848

114. Kapferer-Seebacher I, Oakley-Hannibal E, Lepperdinger U, Johnson D, Ghali N, Brady AF, et al. Prospective clinical investigations of children with periodontal Ehlers-Danlos syndrome identify generalized lack of attached gingiva as a pathognomonic feature. Genet Med. (2021) 23:316–22. doi: 10.1038/s41436-020-00985-y

115. Frank M, Albuisson J, Ranque B, Golmard L, Mazzella JM, Bal-Theoleyre L, et al. The type of variants at the COL3A1 gene associates with the phenotype and severity of vascular Ehlers-Danlos syndrome. Eur J Hum Genet. (2015) 23:1657–64. doi: 10.1038/ejhg.2015.32

116. George SM, Vandersteen A, Nigar E, Ferguson DJ, Topham EJ, Pope FM. Two patients with Ehlers-Danlos syndrome type VIII with unexpected hoarseness. Clin Exp Dermatol. (2016) 41:771–4. doi: 10.1111/ced.12911

117. https://www.arc-en-sed.org/wp-content/uploads/2020/12/Arc-en-Sed-SED-diag-differentiels-K.-Benistan.pdf - (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1624568718301057)