

**EXTRAIT**

VOLUME 175C NUMBER 1 MARCH 2017

# AMERICAN JOURNAL OF **medical genetics**

PART  
**C**

## Seminars in Medical Genetics

The Ehlers-Danlos Syndromes: Reports from the International Consortium  
on the Ehlers-Danlos Syndromes  
Guest Editors: Brad T. Tinkle, Fransiska Malfait, Clair A. Francomano and Peter H. Byers

### Hypermobile EDS



### Classical EDS



wileyonlinelibrary.com/journal/ajmgc

**WILEY**

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.c.31552>

# Le classement international 2017 des syndromes d'Ehlers-Danlos

[Fransiska Malfait](#) / [Clair Francomano](#) / [Peter Byers](#) / [John Belmont](#) / [Britta Berglund](#) / [James Black](#) / [Lara Bloom](#) / [Jessica M. Bowen](#) / [Angela F. Brady](#) / [Nigel P. Burrows](#) / [Marco Castori](#) ... [Voir tous les auteurs](#)

Première publication: 17 mars 2017

<https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31552>

## Abstrait

Les syndromes d'Ehlers-Danlos (EDS) sont un groupe cliniquement et génétiquement hétérogène de troubles héréditaires du tissu conjonctif (HCTD) caractérisés par une hypermobilité articulaire, une hyperextensibilité cutanée et une fragilité tissulaire. Au cours des deux dernières décennies, la nosologie de Villefranche, qui délimite six sous-types, a été largement utilisée comme norme pour le diagnostic clinique de l'EDS. Pour la plupart de ces sous-types, des mutations avaient été identifiées dans les gènes codant pour le collagène ou dans les gènes codant pour les enzymes modifiant le collagène. Depuis sa publication en 1998, tout un spectre de nouveaux sous-types EDS a été décrit, et des mutations ont été identifiées dans une gamme de nouveaux gènes.

Le Consortium international EDS propose une classification EDS révisée, qui reconnaît 13 sous-types. Pour chacun des sous-types, nous proposons un ensemble de critères cliniques évocateurs pour le diagnostic. Cependant, compte tenu de la grande hétérogénéité génétique et de la variabilité phénotypique des sous-types d'EDS, et du chevauchement clinique entre les sous-types d'EDS, mais aussi avec d'autres HCTD, le diagnostic définitif de tous les sous-types d'EDS, à l'exception du type hypermobile, repose sur la confirmation moléculaire avec identification d'un (des) variant (s) génétique (s) causal (s).

Nous avons également révisé les critères cliniques de l'EDS hypermobile afin de permettre une meilleure distinction avec les autres troubles d'hypermobilité articulaire. Pour satisfaire les besoins de la recherche, nous proposons également un schéma pathogénique, qui regroupe les sous-types EDS pour lesquels les protéines causales fonctionnent au sein de la même voie.

Nous espérons que la classification internationale EDS révisée servira de nouvelle norme pour le diagnostic de l'EDS et fournira un cadre pour de futures recherches. © 2017 Périodiques Wiley, Inc.

# INTRODUCTION

Les syndromes d'Ehlers-Danlos (EDS) sont un groupe hétérogène de troubles héréditaires du tissu conjonctif (HCTD) caractérisés par une hypermobilité articulaire, une hyperextensibilité cutanée et une fragilité tissulaire. L'hétérogénéité clinique et génétique de cette affection est reconnue depuis longtemps.

La «Nosologie de Berlin» de 1988 a reconnu 11 sous-types, définis par des chiffres romains, sur la base des résultats cliniques et du mode d'hérédité [Beighton et al., **1988**]. L'interprétation subjective de plusieurs signes cliniques semi-quantitatifs, tels que l'hypermobilité articulaire, l'hyperextensibilité cutanée, la fragilité des tissus et les ecchymoses, a cependant conduit à une incertitude clinique, à une confusion diagnostique concernant le type d'EDS et à l'inclusion de conditions phénotypiquement similaires dans le cadre du diagnostic large d'EDS.

Avec l'élucidation de la base biochimique et moléculaire de bon nombre de ces types d'EDS, une classification révisée, la «Nosologie de Villefranche», a été publiée en 1998 [Beighton et al., **1998**]. Cette classification délimite six sous-types, pour lesquels des critères cliniques majeurs et mineurs ont été définis, et qui incluent la base biochimique et moléculaire, lorsqu'elle est connue. Les chiffres romains ont été remplacés par un nom descriptif, qui a capturé les manifestations caractéristiques de chaque type. Une hypothèse sous-jacente était que la plupart, sinon la totalité, de ces types d'EDS étaient une conséquence d'altérations des gènes du collagène fibrillaire ou des gènes codant pour les modificateurs du collagène.

Au cours des deux dernières décennies, la nosologie de Villefranche a atteint son objectif et a été largement utilisée comme norme pour le diagnostic clinique de l'EDS et pour la recherche clinique sur divers aspects de ces conditions. Cependant, depuis sa publication, tout un spectre de nouveaux sous-types d'EDS a été décrit, et avec l'avènement des installations de séquençage de nouvelle génération (NGS), des mutations ont été identifiées dans un éventail de nouveaux gènes, qui ne le sont pas toujours, à première vue, impliqués dans la biosynthèse et / ou la structure du collagène. A ce titre, le classement de Villefranche montre son âge. En outre, en l'absence persistante d'un défaut génétique, il existe un besoin urgent d'une meilleure définition clinique du type hypermobile d'EDS et de sa délimitation par rapport aux autres troubles d'hypermobilité. Par conséquent, nous avons entrepris une revue complète de la littérature relative à l'EDS,

## LA CLASSIFICATION INTERNATIONALE 2017 DES SYNDROMES EHLERS-DANLOS

La nouvelle classification reconnaît 13 sous - types, comme indiqué dans le tableau **I**. Après des discussions approfondies sur l'opportunité de maintenir une classification cliniquement orientée par rapport à une classification génétique, nous proposons de maintenir une classification clinique, dans laquelle les noms descriptifs précédemment établis sont conservés, car ils sont généralement acceptés et largement utilisés dans la communauté médicale, scientifique et des patients. Pour les phénotypes EDS nouvellement définis, nous proposons un nouveau descripteur qui capture les manifestations caractéristiques du phénotype.

**Tableau I. Classification** clinique des syndromes d'Ehlers-Danlos, modèle d'hérédité et base génétique

	<b>Sous-type EDS clinique</b>	<b>Abréviation</b>	<b>IP</b>	<b>Base génétique</b>	<b>Protéine</b>
1	EDS classique	cEDS	UN D	Majeur: <i>COL5A1</i> , <i>COL5A1</i>  Rare: <i>COL1A1</i>  vers 934C> T, p. (Arg312Cys)	Collagène de type V  Collagène de type I
2	EDS de type classique	CLEDS	AR	<i>TNXB</i>	Tenascin XB
3	Cardiaco-valvulaire	cvEDS	AR	<i>COL1A2</i> (mutations bialléliques qui conduisent à <i>COL1A2</i> NMD et absence de chaînes de collagène pro $\alpha 2$ (I))	Collagène de type I
4	EDS vasculaire	vEDS	UN D	Majeur: <i>COL3A1</i>  Rare: <i>COL1A1</i>  vers 934C> T, p. (Arg312Cys)  vers 1720C> T, p. (Arg574Cys)  vers 3227C> T, p. (Arg1093Cys)	Collagène de type III  Collagène de type I
5	EDS hypermobile	hEDS	UN D	Inconnu	Inconnu

	<b>Sous-type EDS clinique</b>	<b>Abréviation</b>	<b>IP</b>	<b>Base génétique</b>	<b>Protéine</b>
6	Arthrochalasie EDS	aEDS	UN D	<i>COL1A1, COL1A2</i>	Collagène de type I
7	Dermatosparaxie EDS	dEDS	AR	<i>ADAMTS2</i>	ADAMTS-2
8	EDS cyphoscoliotique	kEDS	AR	<i>PLOD1</i>  <i>FKBP14</i>	LH1  FKBP22
9	Syndrome de la cornée fragile	BCS	AR	<i>ZNF469</i>  <i>PRDM5</i>	ZNF469  PRDM5
dix	EDS spondylodysplastique	VITESSE	AR	<i>B4GALT7</i>  <i>B3GALT6</i>  <i>SLC39A13</i>	β4GalT7  β3GalT6  ZIP13
11	EDS musculocontractural	mcEDS	AR	<i>CHST14</i>  <i>DSE</i>	D4ST1  DSE
12	EDS myopathique	Médicaments	AD ou AR	<i>COL12A1</i>	Collagène de type XII
13	EDS parodontal	pEDS	UN D	<i>C1R</i>	C1r

Sous-type EDS clinique	Abréviation	IP	Base génétique	Protéine
			C1S	C1s

- IP, modèle d'héritage; AD, autosomique dominant; AR, autosomique récessif, NMD, désintégration de l'ARNm à médiation non-sens.

Nous avons inclus tous les phénotypes qui présentent les caractéristiques cliniques de base de l'EDS, à savoir l'hypermobilité articulaire, l'hyperextensibilité cutanée et la fragilité tissulaire. En particulier, ces caractéristiques devraient distinguer le type hypermobile redéfini (EDS hypermobile, hEDS) des autres troubles d'hypermobilité articulaire ( voir également « *Un cadre pour la classification de l'hypermobilité articulaire et des conditions associées* » par Castori et al., Ce numéro ). Certains des phénotypes se chevauchent cliniquement avec d'autres HCTD, tels que «l'EDS myopathique», qui est causé par des mutations hétérozygotes ou bialléliques dans *COL12A1* ( mEDS) et qui chevauche cliniquement avec la myopathie de Bethlem et «l'EDS spondylodysplasique» causé par des mutations bialléliques *B3GALT6* (spEDS)-*B3GALT6* ), qui chevauche cliniquement une dysplasie spondylo-épimétaphysaire avec laxité articulaire de type I (SEMD-JL1). Étant donné que plusieurs patients atteints de ces conditions sont cliniquement suspectés d'avoir une forme d'EDS, nous pensons que l'inclusion dans la classification EDS est justifiée. C'est également le cas pour le syndrome de la cornée fragile. Nous n'avons actuellement pas retenu l'hétérotopie nodulaire périventriculaire liée à la filamine A (PVNH) avec des caractéristiques EDS dans la classification, car la majorité des patients présentent principalement un phénotype neurologique. Une minorité de patients présente des caractéristiques variables d'un HCTD, qui peuvent inclure des anévrismes potentiellement mortels, cependant, les données publiées sont insuffisantes pour différencier et pronostiquer de manière fiable le PVNH du PVNH-EDS.

Nous recommandons que l'inclusion ou l'exclusion de ces conditions dans la classification EDS soit revue dans les années à venir, lorsque plus d'informations seront disponibles.

Conformément à la nosologie de Villefranche de 1997, nous proposons un ensemble de critères cliniques majeurs et mineurs pour chaque sous-type d'EDS. Un critère majeur a une spécificité diagnostique élevée car il est présent dans la grande majorité des individus affectés et / ou il est caractéristique du trouble et permet la différenciation des autres sous-types d'EDS et / ou d'autres HCTD. Un critère mineur est un signe de moindre spécificité diagnostique, mais sa présence conforte le diagnostic. Pour chacun des sous-types, nous avons défini des critères cliniques minimes majeurs ± mineurs qui suggèrent le diagnostic d'un sous-type spécifique. Cependant, compte tenu de la vaste hétérogénéité génétique et de la variabilité phénotypique des sous-types d'EDS, et du chevauchement clinique entre plusieurs de ces sous-types, mais aussi avec d'autres HCTD, le *diagnostic définitif repose* pour tous les sous-types, à l'exception de la hEDS, *sur confirmation moléculaire* avec identification d'un (des) variant (s) causal (s) dans le gène respectif. Un diagnostic moléculaire est extrêmement important à des fins de conseil, car il permet de confirmer le diagnostic précis et donne des informations sur le modèle d'hérédité, le risque de récurrence et le pronostic, et il peut guider la prise en charge. De plus, il permet la formation de cohortes homogènes à des fins de recherche et d'interventions

thérapeutiques futures. Étant donné que la base génétique du hEDS est encore inconnue, le diagnostic de ce sous-type repose sur les résultats cliniques, tels que définis dans les critères révisés pour le hEDS.

Compte tenu de la vaste hétérogénéité génétique et de la variabilité phénotypique des sous-types d'EDS, et du chevauchement clinique entre bon nombre de ces sous-types, mais aussi avec d'autres HCTD, le diagnostic définitif repose pour tous les sous-types, à l'exception du hEDS, sur la confirmation moléculaire avec identification de (a ) variant (s) causal (s) dans le gène respectif.

Les stratégies de diagnostic moléculaire devraient s'appuyer sur les technologies NGS, qui offrent le potentiel de séquençage parallèle de plusieurs gènes. Reséquençage ciblé d'un panel de gènes, par exemple, *COL5A1*, *COL5A2*, *COL1A1* et *COL1A2*, est une approche rapide et rentable pour le diagnostic moléculaire de l'EDS génétiquement hétérogène. Lorsqu'aucune mutation (ou en cas de condition autosomique récessive, une seule mutation) n'est identifiée, cette approche doit être complétée par une stratégie de détection de la variante du nombre de copies (CNV) pour identifier les grandes suppressions ou duplications, par exemple Amplification de sonde dépendante de la ligation multiplex ( MLPA), qPCR ou analyse de tableau ciblé. Alternativement, ou dans une deuxième phase, des techniques de séquençage d'exome entier (WES) ou de séquençage du génome entier (WGS) et de séquençage d'ARN peuvent être utilisées, l'analyse des données se concentrant initialement sur les gènes d'intérêt pour un sous-type EDS donné. En l'absence d'identification d'une mutation causale, cette approche permet d'étendre l'analyse à d'autres gènes du génome.



## Figure 1

### Ouvrir dans la visionneuse de figuresPower Point

La peau atrophique / les cicatrices élargies observées dans l'EDS hypermobile par rapport à l'EDS classique. Hypermobilité EDS. Cicatrice post-traumatique, atrophique et élargie chez un jeune homme ( **A** ). L'étirement de la peau entre les doigts de l'examineur révèle une légère atrophie du derme sous-jacent ( **B** ). Une autre cicatrice atrophique et élargie due à un retard de cicatrisation après excision d'un naevus mélanocytaire chez une jeune femme ( **C** ). EDS classique. Cicatrice papyracée et hémossidérique typique après réouverture répétée de la plaie et pseudotumeur molluscoïde chez un homme adulte ( **D** ). Cicatrice papyracée mais non hémossidérique et cutis laxa acquise chez une jeune femme ( **E** ). Sphéroïde sous-cutané ( **F** ). Énorme pseudotumeur molluscoïde du coude ( **G** ).

L'interprétation des variantes de signification incertaine (VUS), en particulier les variantes faux-sens, doit inclure une corrélation avec le phénotype clinique complet. Conformément aux directives de l'ACMG, des variantes qui sont prises en charge par une preuve de pathogénicité (par exemple, élevé *en silico* scores, présence dans un domaine fonctionnellement actif) peuvent être considérés comme «probablement pathogènes». Des études de ségrégation familiale peuvent aider à interpréter la pathogénicité du variant, et pour certains gènes, des dosages de protéines ultrastructurales, biochimiques et / ou fonctionnelles sont disponibles, comme indiqué ci-dessous. Les individus hébergeant une telle variante «probablement pathogène» doivent être suivis cliniquement. Le conseil initial pour ces patients doit souligner que la véritable signification de la variante ne sera pas connue tant que ces tests supplémentaires ne seront pas terminés. À plus long terme, l'attribution de la pathogénicité sera probablement facilitée par les données de projets de séquençage du génome à grande échelle dans des cohortes de patients et de contrôle [Weerakkody et al., **2016** ].

Pour les patients qui remplissent l'ensemble des exigences cliniques minimales pour un sous-type d'EDS spécifique, mais (i) qui n'ont pas accès à la confirmation moléculaire; (ii) chez qui un ou plusieurs VUS est / sont identifiés dans l'un des gènes spécifiques du sous-type EDS; ou (iii) chez qui aucun variant causal n'est identifié dans l'un des gènes spécifiques du sous-type EDS, un «diagnostic clinique provisoire» d'un sous-type EDS peut être posé et les patients doivent être suivis cliniquement. Cependant, des diagnostics alternatifs et donc des tests moléculaires élargis devraient être envisagés.

## MÉCANISMES PATHOGÈNES À LA BASE DES SYNDROMES EHLERS-DANLOS

Alors que la classification à orientation clinique proposée vise à être conviviale pour le non-spécialiste de l'EDS, et offre aux patients affectés et aux membres de leur famille un diagnostic «descriptif» auquel ils peuvent s'identifier, une classification génétique fournit un meilleur cadre de recherche. et pour l'élaboration de futures stratégies de traitement. Pour satisfaire à la fois les besoins cliniques et de recherche, nous proposons, en plus de la classification clinique, un schéma pathogénique, qui regroupe les sous-types d'EDS pour lesquels les protéines, codées par les gènes causatifs, fonctionnent au sein de la même voie, et qui sont susceptibles d'avoir partagé mécanismes pathogènes, sur la base des connaissances actuelles (tableau **II**). Un regroupement similaire des sous-types d'ostéogenèse imparfaite (OI) par fonction génique a été proposé et est largement adapté en clinique et en recherche.

**Tableau II.** Regroupement des syndromes d'Ehlers-Danlos selon les mécanismes génétiques et pathogénétiques sous-jacents

Ancienne nomenclature et autres noms	Nomenclature de Villefranche	Nouvelle nomenclature	Condition OMIM	Lieu	Gène	Gène OMIM	Protéine	IP
GROUPE A: Défauts dans la structure primaire du collagène et le traitement du collagène								
Gravis / EDS I	Type classique	EDS classique (cEDS)	130000	9q34.3	<i>COL5A1</i>	120215	Collagène de type V	UN D
Mitis / EDS II			130010	2q32.2	<i>COL5A2</i>	120190	Collagène de type I	
				17q21.33	<i>COL1A1</i>	120150	p. (Arg312Cys)	
EDS artériel-ecchymotique	Type vasculaire	EDS vasculaire (vEDS)	130050	2q32.2	<i>COL3A1</i>	120180	Collagène de type III	UN D
EDS IV				17q21.33	<i>COL1A1</i>	120150	Collagène de type I	
							p. (Arg312Cys)	
							p. (Arg574Cys)	
							p.Arg1093Cys)	
Arthrochhalasis Multiplex Congenita	Type d'arthrochhalasis	Arthrochhalasis EDS (AEDS)	130060	17q21.33	<i>COL1A1</i>	120150	Collagène de type I	UN D
			130060	7q21.3	<i>COL1A2</i>	120160		

Ancienne nomenclature et autres noms	Nomenclature de Villefranche	Nouvelle nomenclature	Condition OMIM	Lieu	Gène	Gène OMIM	Protéine	IP
EDS VIIA								
EDS VIIB								
Dermatosparaxie humaine EDS VIIC	Type de dermatosparaxie	Dermatosparaxie EDS (dEDS)	225410	5q35.3	<i>ADAMTS2</i>	604539	ADAMTS-2	AR
EDS cardiaque-valvulaire	/	EDS cardiaque-valvulaire (cvEDS)	225320	7q21.3	<i>COL1A2</i>	120160	Collagène de type I  Absence totale de chaînes de collagène pro $\alpha 2$ (I)	AR
GROUPE B: Défauts dans le repliement du collagène et la réticulation du collagène								
EDS oculaire-scoliotique	Type de cyphoscoliose	EDS cyphoscoliotique (kEDS- <i>PLOD1</i> )	225400	1p36.22	<i>PLOD1</i>	153454	Lysylhydroxylase 1	AR
EDS VI								
EDS VIA								
/	/	EDS cyphoscoliotique (kEDS- <i>FKBP14</i> )	614557	7p14.3	<i>FKBP14</i>	614505	FKBP22	AR
GROUPE C: Défauts de structure et de fonction de myomatrix, interface entre le muscle et l'ECM								

Ancienne nomenclature et autres noms	Nomenclature de Villefranche	Nouvelle nomenclature	Condition OMIM	Lieu	Gène	Gène OMIM	Protéine	IP
		EDS de type classique (cEDS)	606408	6p21.33-p21.32	<i>TNXB</i>	600985	Tenascin XB	AR
/	/	EDS myopathique (mEDS)	616471	6q13-q14	<i>COL12A1</i>	120320	Collagen XII	AD/AR
GROUP D: Defects in glycosaminoglycan biosynthesis								
EDS Progeroid	EDS Progeroid type	Spondylodysplastic EDS (spEDS- <i>B4GALT7</i> )	130070	5q35.3	<i>B4GALT7</i>	604327	Galactosyltransferase I $\beta$ 4GalT7	AR
	EDS Progeroid type 1							
EDS Progeroid type 2	$\beta$ 3GalT6-deficient EDS	Spondylodysplastic EDS (spEDS- <i>B3GALT6</i> )	615349	1p36.33	<i>B3GALT6</i>	615291	Galactosyltransferase II $\beta$ 3GalT6	AR
$\beta$ 3GalT6-deficient EDS								
Adducted Thumb Clubfoot syndrome		Musculocontractural EDS (mcEDS- <i>CHST14</i> )	601776	15q15.1	<i>CHST14</i>	608429	Dermatan-4 sulfotransferase-1	AR
EDS Kosho type		Musculocontractural EDS (mcEDS- <i>DSE</i> )	615539	6q22.1	<i>DSE</i>	605942	Dermatan sulfate epimerase-1	AR

Ancienne nomenclature et autres noms	Nomenclature de Villefranche	Nouvelle nomenclature	Condition OMIM	Lieu	Gène	Gène OMIM	Protéine	IP
EDS Musculocontractural type								
D4ST1-deficient EDS								
GROUP E: Defects in complement pathway								
EDSVIII	EDS periodontitis	Periodontal EDS (pEDS)	130080	12p13.31	<i>C1R</i>	613785	C1r	AD
					<i>C1S</i>	120580	C1s	
GROUP F: Disorders of intracellular processes								
Spondylocheirodysplastic EDS		Spondylodysplastic EDS (spEDS- <i>SLC39A13</i> )	612350	11p11.2	<i>SLC39A13</i>	608735	ZIP13	AR
Brittle cornea syndrome		Brittle Cornea Syndrome (BCS)	229200	16q24	<i>ZNF469</i>	612078	ZNF469	AR
			614170	4q27	<i>PRDM5</i>	614161	PRDM5	AR
Unresolved forms of EDS								
Hypermobile	Hypermobility type	Hypermobile EDS (hEDS)	130020	?	?		?	AD

Ancienne nomenclature et autres noms	Nomenclature de Villefranche	Nouvelle nomenclature	Condition OMIM	Lieu	Gène	Gène OMIM	Protéine	IP
EDS III								
Conditions not included in EDS spectrum anymore								
Occipital horn syndrome	/	/	304150	Xq21.1	<i>ATP7A</i>	300011	ATP7A	X-L
Fibronectin-deficient (EDS X)	/	/						AD
Familial Articular hypermobility (EDS XI)	/	/						AD
X-linked EDS with muscle hematoma (EDS V)	/	/						X-L
Filamin A related EDS with periventricular nodular heterotopia	/	/	300049	Xq28	<i>FLNA</i>	300017	Filamin A	X-L

- IP, modèle d'héritage; AD, autosomique dominant; AR, autosomique récessif; X-L, récessif lié à l'X.
- <sup>a</sup> Pour les sous-types d'EDS mis en œuvre dans cette catégorie, le mécanisme physiopathologique sous-jacent n'est pas facilement compris et la classification au sein de ce sous-groupe est provisoire, jusqu'à ce que d'autres informations fonctionnelles soient disponibles.

# CLASSIFICATION DES EDS

## EDS classique (cEDS)

- Héritage  
Autosomique dominant
  - Critères majeurs
    1. Hyperextensibilité cutanée [1](#) et cicatrices atrophiques [2](#)
    2. Hypermobilité articulaire généralisée (GJH) [3](#)
  - Critères mineurs
    1. Ecchymoses faciles [4](#)
    2. Peau douce et pâteuse [5](#)
    3. Fragilité cutanée (ou fractionnement traumatique)
    4. Pseudotumeurs molluscoïdes [6](#)
    5. Sphéroïdes sous-cutanés [7](#)
    6. Hernie (ou histoire de celle-ci)
    7. Plis épicanthal [8](#)
    8. Complications de l'hypermobilité articulaire (p. Ex., Entorses, luxation / subluxation, douleur, pied plat flexible)
    9. Antécédents familiaux d'un parent au premier degré qui répond aux critères cliniques
  - Critères minimaux évocateurs de la cEDS:
    1. Critère majeur (1): hyperextensibilité cutanée et cicatrices atrophiques
- Plus
2. -Soit critère majeur (2): GJH
  3. -Et / ou: au moins trois critères mineurs

Un test moléculaire de confirmation est obligatoire pour parvenir à un diagnostic final.

- Base moléculaire

Plus de 90% des patients cEDS présentent une mutation hétérozygote dans l'un des gènes codant pour le collagène de type V ( *COL5A1* et *COL5A2* ) [Symoens et al., [2012](#) ; Ritelli et al., [2013](#) ; Zoppi et al., [2015](#) ] ( voir également «*Syndrome d'Ehlers – Danlos, type classique*», par Bowen et al., *Ce numéro* ). Rarement, des mutations spécifiques dans les gènes codant pour le collagène de type I peuvent être associées à un phénotype cEDS. Il s'agit notamment de la *substitution* hétérozygote *COL1A1* c.934C> T, p. (Arg312Cys) [Malfait et al., [2007a](#) ]. Les patients porteurs de cette mutation sont particulièrement à risque de rupture vasculaire, alors que les patients *porteurs d'*autres *COL1A1* Les substitutions d'arginine-cystéine sont associées à d'autres phénotypes spécifiques ( voir aussi «*Syndromes d'Ehlers – Danlos, types rares*», par Brady et al., *ce numéro* ). L'électrophorèse sur gel de polyacrylamide sulfate de dodécyle de sodium (SDS PAGE) démontre la migration d'une bande supplémentaire dans la fraction cellulaire, et

parfois aussi dans la fraction moyenne. Cette bande, qui disparaît après réduction avec le  $\beta$ -mercaptoéthanol, est constituée de chaînes  $\alpha$  à liaisons disulfure [Malfait et al., **2007b**]. De plus, les mutations bialléliques *COL1A2* qui conduisent à l'absence complète de la chaîne collagène pro $\alpha 2$  (I) peuvent également présenter un phénotype classique de type EDS, mais ces patients risquent de développer de graves problèmes cardio-vasculaires. De plus, l'hérédité de cette condition est autosomique récessive (*voir également «Cardiac-valvular EDS», ci-dessous, et «Ehlers – Danlos Syndromes, Rare Types», par Brady et al., ce numéro*). SDS PAGE démontre une absence totale de chaînes (pro-)  $\alpha 2$  du (pro) collagène de type I extraites du derme [Schwarze et al., **2004**; Malfait et al., **2006**].

- Vérification du diagnostic clinique

Le criblage moléculaire au moyen d'un reséquençage ciblé d'un panel de gènes qui comprend au moins les gènes *COL5A1*, *COL5A2*, *COL1A1* et *COL1A2*, ou par WES ou WGS, est indiqué. Lorsqu'aucune mutation n'est identifiée, cette approche doit être complétée par une stratégie de détection de CNV pour identifier de grandes délétions ou duplications.

En cas d'indisponibilité des tests génétiques, les résultats de la microscopie électronique à transmission (MET) des fibres de collagène sur la biopsie cutanée peuvent étayer le diagnostic clinique, mais ne peuvent pas le confirmer.

L'absence de ces résultats de confirmation n'exclut pas le diagnostic, car des types spécifiques de mutations (par exemple, des mutations introniques profondes) peuvent ne pas être détectés par les techniques moléculaires diagnostiques standard; cependant, d'autres diagnostics doivent être envisagés en l'absence de (a) mutation (s) *COL5A1*, *COL5A2*, *COL1A1* ou *COL1A2*.

Plus de 90% des patients cEDS présentent une mutation hétérozygote dans l'un des gènes codant pour le collagène de type V (*COL5A1* et *COL5A2*).

## EDS de type classique (clEDS)

- Héritage

Autosomique récessif

- Critères majeurs

1. Hyperextensibilité cutanée, 9 avec texture de peau veloutée et absence de cicatrices atrophiques
2. GJH 9 avec ou sans luxations récurrentes (le plus souvent l'épaule et la cheville)
3. Peau facilement meurtrière / ecchymoses spontanées

- Critères mineurs

1. Déformations du pied: avant-pied large / rebondi, brachydactylie avec peau excessive; pied plan; hallux valgus, oignon; papules piézogènes.
2. Œdème des jambes en l'absence d'insuffisance cardiaque
3. Légère faiblesse musculaire proximale et distale
4. Polyneuropathie axonale

- 5. Atrophie des muscles des mains et des pieds
- 6. Mains acrogériques, doigt (s) de maillet, clinodactylie, brachydactylie
- 7. Prolapsus vaginal / utérin / rectal
- Critères minimaux évocateurs de cIEDS:

1. -

Les trois critères majeurs ET une histoire familiale compatible avec la transmission autosomique récessive.

- Un test moléculaire de confirmation est obligatoire pour parvenir à un diagnostic final.

- Base moléculaire

cIEDS est causé par une absence totale de ténascine XB (TNX) due à des mutations bialléliques de *TNXB*, qui conduisent à une désintégration de l'ARNm médiée par un non-sens ou à une délétion biallélique de *TNXB*. En conséquence, la protéine TNX est complètement absente. *TNXB* est le seul gène associé à cIEDS.

- Vérification du diagnostic

L'analyse moléculaire du gène *TNXB* doit être utilisée comme test de confirmation standard. Les difficultés des tests ADN sont liées à la présence d'un pseudogène (*TNXA*), identique à plus de 97% à l'extrémité 3' du *TNXB* (exons 32–44). À la seule exception de l'exon 35, qui montre partiellement une séquence spécifique au *TNXB*, les séquences d'exon et d'intron dans cette région sont identiques ou presque identiques dans le gène et le pseudogène. Cela a des implications à la fois pour le séquençage et l'analyse de suppression / duplication.

Pour l'analyse séquentielle du *TNXB*, deux approches sont recommandées.

1. Séquençage de Sanger de l'ensemble du gène *TNXB*.
2. Séquençage de nouvelle génération du séquençage *TNXB* + Sanger de la région du pseudogène.

Les deux approches nécessiteront une analyse de séquence de la région pseudogène homologue dans quelques grands amplicons multi-exons.

Si aucune ou une seule mutation causale est identifiée par séquençage classique, des méthodes supplémentaires permettant la détection de suppressions / duplications importantes doivent être ajoutées. Jusqu'à présent, aucune méthode n'est capable de détecter spécifiquement les CNV *TNXB* dans les exons hautement homologues 32–34 et 36–44. L'analyse CNV de l'exon 35 est actuellement utilisée pour détecter des délétions dans cette région, y compris la délétion de 30 kb précédemment décrite par Schalkwijk et al. [ [2001](#) ].

Le TNX, une grande glycoprotéine de matrice extracellulaire de 450 kDa, sécrétée par les fibroblastes cutanés, peut être détecté avec des anticorps dirigés contre son extrémité carboxyterminale. Les patients atteints de CLEDS sont complètement épuisés de la protéine TNX dans le sérum. Nous renvoyons à l'article de Schalkwijk et al. [ [2001](#) ] pour des informations plus détaillées sur la méthode utilisée pour détecter le TNX.

L'absence de ces résultats de confirmation n'exclut pas le diagnostic, car des types spécifiques de mutations (par exemple, des mutations introniques profondes) peuvent ne pas être détectés par les techniques moléculaires diagnostiques standard; cependant, d'autres diagnostics doivent être envisagés en l'absence de mutation *TNXB*.

## EDS cardiaque-valvulaire (cvEDS)

- Héritage

Autosomique récessif

- Critères majeurs

1. Problèmes cardiaques-valvulaires progressifs sévères (valve aortique, valve mitrale) [10](#)
2. Atteinte cutanée: hyperextensibilité cutanée, [11](#) cicatrices atrophiques, peau fine, ecchymoses faciles
3. Hypermobilité articulaire (généralisée ou limitée aux petites articulations)

- Critères mineurs

1. Hernie inguinale
2. Déformation du pectus (en particulier excavatum)
3. Luxations articulaires
4. Déformations du pied: pied plan, pied planovalgus, hallux valgus

- Critères minimaux évocateurs de cvEDS:

1. -

Critère majeur (1): problèmes cardio-valvulaires progressifs sévères

2. -ET une histoire familiale compatible avec l'hérédité autosomique récessive

Plus

3. -Soit: un autre critère majeur
4. -Et / ou: au moins deux critères mineurs

Un test moléculaire de confirmation est obligatoire pour parvenir à un diagnostic final.

- Base moléculaire

Le cvEDS est causé par une absence complète de la chaîne  $\text{pro}\alpha 2$  du collagène de type I en raison de mutations bialléliques *COL1A2*, qui conduisent à une désintégration de l'ARNm induite par un non-sens. *COL1A2* est le seul gène associé au cvEDS.

- Vérification du diagnostic

Le criblage moléculaire par séquençage Sanger de *COL1A2*, ou le reséquençage ciblé d'un panel de gènes qui comprend *COL1A2* est indiqué. Lorsqu'aucune mutation n'est identifiée, cette approche doit être complétée par une stratégie de détection de CNV pour identifier de grandes délétions ou duplications.

En cas d'indisponibilité des tests génétiques, la SDS PAGE démontre l'absence totale de chaînes de collagène (pro-)  $\alpha 2$  (I).

Alors que l'absence de ces résultats biochimiques confirmatoires permet d'exclure le diagnostic de cvEDS, l'absence de ces résultats génétiques confirmatoires n'exclut pas le diagnostic, car des types spécifiques de mutations (par exemple, des mutations introniques profondes) peuvent ne pas être détectés par les techniques moléculaires diagnostiques standard.

## EDS vasculaire (vEDS)

- Héritage

Autosomique dominant

- Critères majeurs

1. Antécédents familiaux de vEDS avec variante causale documentée dans *COL3A1*
2. Rupture artérielle à un jeune âge
3. Perforation spontanée du côlon sigmoïde en l'absence de maladie diverticulaire connue ou d'une autre pathologie intestinale
4. Rupture utérine au cours du troisième trimestre en l'absence de césarienne antérieure et / ou de déchirures graves du périnée péripartum
5. Formation de la fistule des sinus carotido-caverneux (CCSF) en l'absence de traumatisme

- Critères mineurs

1. Ecchymoses sans rapport avec un traumatisme identifié et / ou dans des sites inhabituels tels que les joues et le dos
2. Peau fine et translucide avec une visibilité veineuse accrue
3. Apparence faciale caractéristique
4. Pneumothorax spontané
5. Acrogeria
6. Talipes equinovarus
7. Luxation congénitale de la hanche
8. Hypermobilité des petites articulations
9. Rupture tendineuse et musculaire
10. Kératocône
11. Récession gingivale et fragilité gingivale
12. Varices d'apparition précoce (moins de 30 ans et nullipares si femme)

- Critères minimaux évocateurs de vEDS:

Des antécédents familiaux de la maladie, une rupture ou une dissection artérielle chez des individus de moins de 40 ans, une rupture du côlon sigmoïde inexplicquée ou un pneumothorax spontané en présence d'autres caractéristiques compatibles avec la vEDS devraient tous conduire à des études diagnostiques pour déterminer si l'individu a vEDS. Le dépistage de la vEDS doit également être envisagé en présence d'une combinaison des autres caractéristiques cliniques «mineures» énumérées ci-dessus.

Même pour les cliniciens expérimentés, le diagnostic clinique du SEDV peut être difficile. En raison des implications pour le traitement, l'histoire naturelle et le risque de

récidive, le diagnostic de vEDS repose sur l'identification d'un variant causal dans un allèle de *COL3A1*.

- Base moléculaire

Les patients atteints de vEDS présentent généralement une mutation hétérozygote dans le gène *COL3A1*, codant pour le collagène de type III, à l'exception de rares mutations de substitution hétérozygotes arginine-cystéine dans *COL1A1* (c.934C> T, p.Arg312Cys; c.1720C> T, p.Arg574Cys et c.3277C> T, p.Arg1093Cys) qui sont également associées à la fragilité vasculaire, imitant *COL3A1*-vEDS [Malfait et al., **2007b**], (voir aussi «*Syndrome d'Ehlers-Danlos, types rares*», par Brady et al., Ce numéro).

Dans de très rares cas, des variantes pathogènes bialléliques de *COL3A1* peuvent être identifiées.

- Vérification du diagnostic clinique

Le criblage moléculaire par séquençage Sanger de *COL3A1*, ou reséquençage ciblé d'un panel de gènes qui comprend *COL3A1* et *COL1A1* (ce dernier pour identifier les mutations de substitution arginine-cystéine énumérées ci-dessus) est indiqué. Lorsqu'aucune mutation n'est identifiée, cette approche doit être complétée par une stratégie de détection de CNV pour identifier de grandes délétions ou duplications.

L'absence de ces résultats de confirmation n'exclut pas le diagnostic, car des types spécifiques de mutations (par exemple, des mutations introniques profondes) peuvent ne pas être détectés par les techniques moléculaires diagnostiques standard; cependant, d'autres diagnostics doivent être envisagés en l'absence de mutation *COL3A1* ou *COL1A1*.

Des antécédents familiaux de la maladie, une rupture artérielle ou une dissection chez des individus de moins de 40 ans, une rupture du côlon sigmoïde inexplicée ou un pneumothorax spontané en présence d'autres caractéristiques compatibles avec la vEDS devraient tous conduire à des études diagnostiques pour déterminer si l'individu a vEDS.

## Hypermobilité EDS (hEDS)

- Héritage

Autosomique dominant

- Base moléculaire

Inconnu

- Diagnostic clinique

Le diagnostic de hEDS reste clinique car il n'y a pas encore d'étiologie génétique fiable ou appréciable à tester chez la grande majorité des patients. Ceci, en partie, reflète probablement l'hétérogénéité génétique. De plus, la présentation syndromique peut varier selon l'âge et le sexe. Il existe également un spectre clinique allant de l'hypermobilité articulaire asymptomatique, en passant par l'hypermobilité «non syndromique» avec manifestations secondaires, à la hEDS (voir «*A Framework for the Classification of Joint*

*Hypermobility and Related Conditions» de Castori et al., Ce numéro*). Un diagnostic de hEDS ne doit être attribué qu'à ceux qui répondent à tous les critères décrits ci-dessous, ce qui devrait contribuer à réduire l'hétérogénéité et faciliter les efforts pour découvrir la ou les causes génétiques sous-jacentes du syndrome, ce qui, à son tour, peut aider à la gestion clinique. Puisqu'il n'y a actuellement aucun test de laboratoire «de référence» pour confirmer ou réfuter le diagnostic, nous prévoyons que les recherches futures conduiront à de nouvelles révisions de ces critères cliniques nécessitant une revue régulière de la littérature médicale pertinente. Il est également impératif, puisqu'il s'agit d'un diagnostic clinique, d'être relativement confiant que la présentation du patient ne représente pas l'un des nombreux autres troubles du tissu conjonctif. Par conséquent,

Le diagnostic clinique du hEDS nécessite la présence simultanée des critères 1 ET 2 ET 3. Des annotations spécifiques et des explications supplémentaires (c'est-à-dire des notes de bas de page [FN]) sont rapportées pour certaines caractéristiques.

## Critère 1: Hypermobilité articulaire généralisée (GJH)

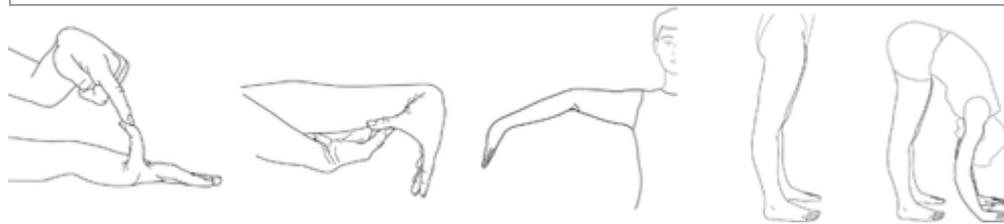
À ce jour, le score Beighton (Fig. 2) est l'outil le plus reconnu pour évaluer l'HGJ ( voir «Propriétés de mesure des méthodes d'évaluation clinique pour la classification de l'hypermobilité articulaire généralisée - une revue systématique» par Juul-Kristensen et al., Ce numéro ). Selon la définition originale du score de Beighton et son intégration ultérieure dans la nosologie de Villefranche pour le hEDS, le seuil de définition de la GJH est  $\geq 5$  points sur 9. Cependant, l'amplitude articulaire des mouvements diminue avec l'âge [Soucie et al., **2011** ; McKay et al., **2016** ] et il existe une relation inverse entre l'âge à la constatation et le score de Beighton [Remvig et al., **2007**], de sorte que le seuil de cinq peut entraîner un sur-diagnostic chez les enfants et un sous-diagnostic chez les adultes et les aînés. Comme la GJH est considérée comme une condition préalable au diagnostic de la hEDS et que la GJH est un trait constitutionnel fortement influencé par les conditions acquises et héréditaires (par exemple, le sexe, l'âge, les traumatismes passés, les comorbidités, etc.), quelques adaptations mineures à la coupure. sur cinq devrait être envisagée pour le diagnostic de HEDS. Le Comité au nom du Consortium international sur les syndromes d'Ehlers-Danlos propose  $\geq 6$  pour les enfants et adolescents prépubères,  $\geq 5$  pour les hommes et les femmes pubertaires jusqu'à 50 ans et  $\geq 4$  pour les  $> 50$  ans pour hEDS. Cela peut différer des autres types d'EDS, mais ces types ont des tests de confirmation.

Selon la définition originale du score Beighton et son intégration ultérieure dans la nosologie de Villefranche pour le hEDS, le seuil de définition de la GJH est  $\geq 5$  points sur 9. Cependant, l'amplitude articulaire des mouvements diminue avec l'âge et il y a une relation inverse entre l'âge au moment de la constatation et le score de Beighton, de sorte que le seuil de cinq peut entraîner un sur-diagnostic chez les enfants et un sous-diagnostic chez les adultes et les aînés.

Chez les personnes ayant des limitations articulaires acquises (chirurgie antérieure, fauteuil roulant, amputations, etc.) affectant le calcul du score Beighton, l'évaluation de l'HGJ peut inclure des informations historiques à l'aide du questionnaire en cinq points (5PQ) (tableau **III**) [Hakim et Grahame, **2003** ; Mulvey et al., **2013** ], bien que cela n'ait pas été validé chez les enfants ( voir «Propriétés de mesure des méthodes d'évaluation clinique pour la classification de l'hypermobilité articulaire généralisée - une revue systématique» par Juul-Kristensen et al., Ce numéro ). Si le score Beighton est de 1 point en dessous du seuil spécifique à l'âge et au sexe ET que le 5PQ est `` positif " (= au moins deux items positifs), alors un diagnostic d'HGJ peut être posé.

**Tableau III.** Le questionnaire en cinq points. Adapté de [Grahame et Hakim, 2003]

<p>1. Pouvez-vous maintenant (ou pourriez-vous jamais) placer vos mains à plat sur le sol sans plier les genoux?</p> <p>2. Pouvez-vous maintenant (ou pourriez-vous jamais) plier votre pouce pour toucher votre avant-bras?</p> <p>3. En tant qu'enfant, avez-vous amusé vos amis en tordant votre corps dans des formes étranges ou pouviez-vous faire le grand écart?</p> <p>4. En tant qu'enfant ou adolescent, votre épaule ou rotule s'est-elle luxée à plus d'une occasion?</p> <p>5. Vous considérez-vous «à double articulation»?</p> <p>Une réponse «oui» à deux questions ou plus suggère une hypermobilité articulaire avec une sensibilité de 80 à 85% et une spécificité de 80 à 90%</p>
--



**Figure 2**

### Ouvrir dans la visionneuse de figures Power Point

Le système de notation Beighton. Chaque articulation est mesurée à l'aide d'un goniomètre et chaque côté est évalué indépendamment comme indiqué [Juul-Kristensen et al., 2007]. ( **A** ) Avec la paume de la main et l'avant-bras reposant sur une surface plane avec le coude fléchi à 90 °, si l'articulation métacarpienne-phalangienne du cinquième doigt peut être hyperextendue de plus de 90 ° par rapport au dos de la main, il est considéré comme positif, avec 1 point. ( **B** ) Avec les bras tendus vers l'avant mais la main en pronation, si le pouce peut être déplacé passivement pour toucher l'avant-bras ipsilatéral, il est considéré comme un score positif de 1 point. ( **C** ) Avec les bras tendus sur le côté et la main en décubitus dorsal, si le coude s'étend de plus de 10 °, il est considéré comme un score positif de 1 point. ( **D** ) En position debout, avec les genoux bloqués dans le genu recurvatum, si le genou s'étend de plus de 10 °, il est considéré comme un score positif de 1 point. ( **E** ) Avec les genoux verrouillés droits et les pieds joints, si le patient peut se pencher en avant pour placer la paume totale des deux mains à plat sur le sol juste devant les pieds, il est considéré comme un score positif de 1 point. Le score total possible est de 9. *Figure reproduite avec l'aimable autorisation du Dr Juul-Kirstensen .*

Pour les patients ayant des scores Beighton inférieurs, l'évaluation d'autres articulations est souvent envisagée, y compris l'articulation temporo-mandibulaire, l'épaule, la hanche, le pied, le poignet, la cheville et d'autres doigts. Une augmentation de la flexion dorsale de la cheville et du poignet, une augmentation de la rotation interne et externe de la hanche et du pied plan ont été corrélées avec le score de Beighton [Smits-Engelsman et al., **2011** ] Cependant, des préoccupations similaires concernant l'âge, le sexe et les influences environnementales ainsi que la méthodologie de mesure et des valeurs seuils fiables, limitent cette analyse comme étant trop subjective dans la détermination de la GJH. Par conséquent, l'utilisation de telles mesures

ne peut pas être prise en compte dans un algorithme de diagnostic pour le moment. De toute évidence, plus d'informations concernant la (les) méthodologie (s) d'évaluation dans la détermination de la GJH sont nécessaires (voir «*Propriétés de mesure des méthodes d'évaluation clinique pour la classification de l'hypermobilité articulaire généralisée - une revue systématique*» par Juul-Kristensen et al., ce numéro ).

Enfin, l'utilisation du système de notation Beighton se veut une méthode de dépistage diagnostique. Il est entendu que le sexe, l'âge, l'origine ethnique, la musculation, les exercices d'étirement et l'échauffement affectent tous JH et donc GJH. Cependant, la surcompensation musculaire, les blessures et la chirurgie peuvent provoquer soit une hypermobilité articulaire, soit une hypomobilité. La surcompensation musculaire, telle que les ischio-jambiers serrés, peut affecter négativement le degré d'extension du genou et la flexion lombaire, tandis que les exercices d'étirement et l'échauffement ont un effet positif. Une blessure peut déstabiliser une articulation ou réduire le mouvement. La chirurgie peut également affecter une articulation. Par exemple, une personne avec une fusion de la colonne lombaire peut ne pas être en mesure d'avoir une flexion vertébrale avant «positive» pour le score Beighton. Les cliniciens sont tentés de considérer cela comme un score positif, mais sans capacité actuelle ni démonstration historique, il devrait être noté négatif. Un argument pourrait être avancé pour invalider le score de flexion vertébrale, de sorte que le score total serait de huit et non de neuf. Cependant, on ne sait pas si le numérateur (déterminant de GJH) doit être ajusté dans cette situation. En théorie, cela a du sens, mais quel est le seuil approprié? Par conséquent, comme tout outil clinique, il y a une certaine subjectivité et ceci est une directive pour ne pas remplacer le jugement du clinicien expérimenté; cependant, la normalisation des procédures de performance est nécessaire. On peut vouloir qualifier de telles personnes de «GJH probable», mais à l'heure actuelle, «GJH probable» ne devrait pas être considéré comme une alternative de l'HGJ objectivement diagnostiquée (comme décrit ci-dessus) dans l'organigramme de diagnostic du hEDS. Un examen plus approfondi des phénocopies devrait être envisagé.

**Critère 2: au moins deux des caractéristiques suivantes (A – C) DOIVENT être présentes (par exemple: A et B; A et C; B et C; A et B et C)**

Caractéristique A: manifestations systémiques d'un trouble du tissu conjonctif plus généralisé (un total de cinq doit être présent) [12](#)

- 1. Peau inhabituellement douce ou veloutée [13](#)
- 2. Hyperextensibilité cutanée légère [14](#)
- 3. Stries inexplicables telles que stries distensae ou rubrae dans le dos, les aines, les cuisses, les seins et / ou l'abdomen chez les adolescents, les hommes ou les femmes prépubères sans antécédents de gain ou de perte significative de graisse corporelle ou de poids
- 4. Papules piézo-gènes bilatérales du talon [15](#)
- 5. Hernie (s) abdominale (s) récurrente (s) ou multiple (s) (p.ex., ombilicale, inguinale, crurale)
- 6. Cicatrices atrophiques impliquant au moins deux sites et sans formation de cicatrices véritablement papyracées et / ou hémossidériques comme on le voit dans l'EDS classique [16](#)
- 7. Prolapsus du plancher pelvien, rectal et / ou utérin chez les enfants, les hommes ou les femmes nullipares sans antécédents d'obésité morbide ou autre condition médicale prédisposante connue

- 8. Surpeuplement dentaire et palais haut ou étroit [17](#)
- 9. Arachnodactylie, telle que définie dans un ou plusieurs des éléments suivants: (i) signe positif du poignet (signe de Steinberg) des deux côtés; (ii) signe du pouce positif (signe Walker) des deux côtés
- dix. Portée à hauteur du bras  $\geq 1,05$
- 11. Prolapsus valvulaire mitral (MVP) léger ou supérieur selon des critères échocardiographiques stricts [18](#)
- 12. Dilatation de la racine aortique avec score  $Z > +2$

Caractéristique B: antécédents familiaux positifs, avec un ou plusieurs parents au premier degré répondant indépendamment aux critères diagnostiques actuels du SEDh.

Caractéristique C: complications musculo-squelettiques (doit en avoir au moins une)

- 1. Douleurs musculo-squelettiques dans deux membres ou plus, récurrentes quotidiennement pendant au moins 3 mois
- 2. Douleur chronique et généralisée pendant  $\geq 3$  mois
- 3.

Luxations articulaires récurrentes ou instabilité articulaire franche, en l'absence de traumatisme (a ou b) [19](#)

- une.

Trois luxations atraumatiques ou plus dans la même articulation ou deux luxations atraumatiques ou plus dans deux articulations différentes survenant à des moments différents

- b. Confirmation médicale de l'instabilité articulaire à deux ou plusieurs sites non liée au traumatisme [20](#)

**Critère 3: toutes les conditions préalables suivantes DOIVENT être remplies**

- 1. Absence de fragilité cutanée inhabituelle, ce qui devrait inciter à envisager d'autres types de SED
- 2. Exclusion d'autres troubles héréditaires et acquis du tissu conjonctif, y compris les affections rhumatologiques auto-immunes. Chez les patients présentant un trouble acquis du tissu conjonctif (p. Ex., Lupus, polyarthrite rhumatoïde, etc.), un diagnostic supplémentaire de hEDS nécessite de répondre aux deux caractéristiques A et B du critère 2. La caractéristique C du critère 2 (douleur chronique et / ou instabilité) ne peut pas être compté pour un diagnostic de hEDS dans cette situation.
- 3. Exclusion des diagnostics alternatifs pouvant également inclure l'hypermobilité articulaire par hypotonie et / ou laxité du tissu conjonctif. Les autres diagnostics et catégories de diagnostic incluent, mais sans s'y limiter, les troubles neuromusculaires (p. Ex., EDS myopathique, myopathie de Bethlem), les autres HCTD (p. Ex., Autres types d'EDS, syndrome de Loeys-Dietz, syndrome de Marfan) et les dysplasies squelettiques (p. Ex., OI). L'exclusion de ces considérations peut être basée sur des antécédents, un examen physique et / ou des tests de génétique moléculaire, comme indiqué.

- Commentaire général

De nombreuses autres caractéristiques sont décrites dans la hEDS, mais la plupart ne sont pas suffisamment spécifiques ni suffisamment sensibles pour le moment pour être incluses dans les critères de diagnostic formels ( voir «*Syndrome hypermobile d'Ehlers – Danlos (également connu sous le nom de syndrome d'Ehlers – Danlos de type III et de type d'hypermobilité de syndrome d'Ehlers – Danlos): Description clinique et histoire naturelle* » par Tinkle et al., *Ce numéro*). Ceux-ci comprennent, mais sans s'y limiter: les troubles du sommeil, la fatigue, la tachycardie orthostatique posturale, les troubles gastro-intestinaux fonctionnels, la dysautonomie, l'anxiété et la dépression. Ces autres manifestations systémiques peuvent être plus débilitantes que les symptômes articulaires, altérer souvent la fonctionnalité et la qualité de vie et doivent toujours être déterminées lors des rencontres cliniques. Bien qu'ils ne fassent pas partie des critères diagnostiques, la présence de telles manifestations systémiques peut inciter à prendre en compte la hEDS dans le diagnostic différentiel. Les recherches futures devront se concentrer sur ces symptômes pour valider toute association avec la hEDS, décrire les sous - groupes ou sous - phénotypes, et se concentrer sur la gestion des symptômes fondée sur des preuves dans le contexte de la hEDS.

## Arthrochalasie EDS (AEDS)

- Héritage

Autosomique dominant

- Critères majeurs

1. Luxation bilatérale congénitale de la hanche [21](#)
2. GJH sévère, avec plusieurs luxations / subluxations [22](#)
3. Hyperextensibilité cutanée [22](#)

- Critères mineurs

1. Hypotonie musculaire
2. Cyphoscoliose
3. Ostéopénie radiologiquement bénigne
4. Fragilité tissulaire, y compris les cicatrices atrophiques
5. Peau facilement meurtrière

- Critères minimaux évocateurs de l'AEDS:

1. -Critère majeur (1): luxation bilatérale congénitale de la hanche

Plus

2. -Soit critère majeur (3): hyperextensibilité cutanée
3. -Ou critère majeur (2): GJH sévère avec luxations / subluxations multiples et au moins deux autres critères mineurs

Un test moléculaire de confirmation est obligatoire pour parvenir à un diagnostic final.

- Base moléculaire

aEDS est causé par des mutations hétérozygotes dans *COL1A1* ou *COL1A2*, qui provoquent une perte totale ou partielle de l'exon 6 du gène respectif. Aucun autre gène n'est associé à l'AEDS.

- Vérification du diagnostic

Un criblage moléculaire par séquençage Sanger de *COL1A1* et *COL1A2*, ou un reséquençage ciblé d'un panel de gènes qui comprend ces gènes, est indiqué. Lorsqu'aucune mutation n'est identifiée, cette approche doit être complétée par une stratégie de détection de CNV pour identifier de grandes délétions ou duplications.

En cas d'indisponibilité des tests génétiques, SDS PAGE du collagène digéré par la pepsine dans le milieu ou la couche cellulaire de fibroblastes dermiques en culture démontre la présence d'une chaîne pN $\alpha$ 1 (I) ou pN $\alpha$ 2 (I) mutante (chaînes procollagènes précurseurs dans lesquelles le carboxy (C) -mais pas l'amino (N) -propéptide est clivé).

La TEM des échantillons de peau montre des fibrilles de collagène organisées de manière lâche et aléatoire avec un diamètre plus petit et plus variable et un contour irrégulier. Ces résultats peuvent étayer le diagnostic, mais ne peuvent pas le confirmer.

L'absence d'une mutation causale dans *COL1A1* ou *COL1A2* qui conduit à une suppression complète ou partielle de l'exon 6 de l'un ou l'autre gène exclut le diagnostic de SEDA.

## Dermatosparaxie EDS (dEDS)

- Héritage

Autosomique récessif

- Critères majeurs:

1. Fragilité extrême de la peau avec déchirures congénitales ou postnatales de la peau
2. Caractéristiques cranio-faciales caractéristiques, qui sont évidentes à la naissance ou au début de la petite enfance, ou évoluent plus tard dans l'enfance [23](#)
3. Peau redondante, presque laxiste, avec des plis cutanés excessifs au niveau des poignets et des chevilles
4. Augmentation des rides palmaires
5. Ecchymoses sévères avec risque d'hématomes sous-cutanés et d'hémorragie
6. Hernie ombilicale
7. Retard de croissance postnatal
8. Membres, mains et pieds courts
9. Complications périnatales dues à la fragilité du tissu conjonctif [24](#)

- Critères mineurs

1. Texture de peau douce et pâteuse
2. Hyperextensibilité cutanée
3. Cicatrices atrophiques
4. GJH [25](#)
5. Complications de la fragilité viscérale (p. Ex., Rupture de la vessie, rupture diaphragmatique, prolapsus rectal)

- 6. Développement moteur retardé [26](#)
- 7. Ostéopénie
- 8. Hirsutisme
- 9. Anomalies dentaires
- 10. Erreurs de réfraction (myopie, astigmatisme)
- 11. Strabisme
- Critères minimaux évocateurs du dEDS:
  - 1. -Critère majeur (1): extrême fragilité cutanée
  - 2. -ET critère majeur (2): traits cranio-faciaux caractéristiques

Plus

- 3. -Soit: un autre critère majeur
- 4. -Et / ou: trois critères mineurs

Un test moléculaire de confirmation est obligatoire pour parvenir à un diagnostic final.

- Base moléculaire

Le dEDS est causé par des mutations bialléliques dans *ADAMTS2*, le gène codant pour ADAMTS-2, la principale IN-protéinase du procollagène. C'est le seul gène associé au dEDS.

- Vérification du diagnostic

Le criblage moléculaire par séquençage Sanger du reséquençage ciblé d'un panel de gènes qui comprend *ADAMTS2* est indiqué. Lorsqu'aucune mutation causale ou une seule mutation causale est identifiée, cette approche doit être complétée par une stratégie de détection de CNV pour identifier les suppressions ou duplications importantes.

En cas d'indisponibilité des tests génétiques, SDS, PAGE démontre la présence de chaînes pN $\alpha$ 1 (I) et pN $\alpha$ 2 (I) de procollagène de type I extraites du derme en présence d'inhibiteurs de protéase ou détectées dans des cultures de fibroblastes.

TEM montre des fibrilles de collagène dans des échantillons de peau affectée avec un motif hiéroglyphique. Ces résultats ultrastructuraux sont généralement typiques, mais peuvent être presque impossibles à distinguer de ceux observés dans le SEDA. En tant que tels, ils ne sont pas suffisants pour confirmer le diagnostic.

L'absence de ces résultats de confirmation n'exclut pas le diagnostic de dEDS, car des types spécifiques de mutations (par exemple, des mutations introniques profondes) peuvent ne pas être détectés par les techniques moléculaires diagnostiques standard; cependant, d'autres diagnostics doivent être envisagés en l'absence de mutations *ADAMTS2*.

## Kyphoscoliotique (kEDS)

- Héritage

Autosomique récessif

- Critères majeurs
  1. Hypotonie musculaire congénitale [27](#)
  2. Cypho-scoliose congénitale ou précoce (progressive ou non) [28](#)
  3. GJH [29](#) avec luxations / subluxations (épaules, hanches et genoux en particulier)
- Critères mineurs:
  1. Hyperextensibilité cutanée [29](#)
  2. Peau facilement meurtrière
  3. Rupture / anévrisme d'une artère de taille moyenne
  4. Ostéopénie / ostéoporose
  5. Sclères bleues
  6. Hernie (ombilicale ou inguinale)
  7. Déformation du pectus
  8. Habitus marfanoïde
  9. Talipes equinovarus
  10. Erreurs de réfraction (myopie, hypermétropie)
- Critères mineurs spécifiques au gène
  1. *PLOD1*
    1. Fragilité cutanée (ecchymose facile, peau friable, mauvaise cicatrisation), cicatrisation atrophique élargie
    2. Fragilité / rupture sclérale et oculaire [30](#)
    3. Microcornée
    4. Dysmorphologie faciale [31](#)
  2. *FKBP14*
    1. Déficience auditive congénitale (neurosensorielle, conductrice ou mixte)
    2. Hyperkératose folliculaire
    3. Atrophie musculaire
    4. Diverticules de la vessie
- Critères minimaux évocateurs de kEDS:
  - -Critère majeur (1): hypotonie musculaire congénitale
  - -ET critère majeur (2): cyphoscoliose congénitale ou précoce

Plus

- -Soit critère majeur (3): GJH
- -Et / ou trois critères mineurs (critères généraux ou spécifiques au gène)

Un test moléculaire de confirmation est obligatoire pour parvenir à un diagnostic final.

Base moléculaire

La majorité des patients atteints de kEDS présentent des mutations bialléliques dans *PLOD1*, le gène codant pour l'enzyme de modification du collagène procollagène-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygénase 1 (*PLOD1* ou LH1 [lysylhydroxylase1]). La LH1 joue un rôle important en tant qu'enzyme de modification post-traductionnelle dans la biosynthèse du collagène par (i) hydroxylation des résidus lysyle hélicoïdaux dans les séquences-Xaa-

Lys-Gly-collagène aux résidus hydroxy-lysyle qui servent de sites de fixation pour les unités glucidiques galactose ou glucosyl-galactose) et (ii) dans la formation de réticulations intra et intermoléculaires de collagène. Une carence en LH1 entraîne une soushydroxy - lation des résidus lysyle et une sous-glycosylation des résidus hydroxylysyle dans les collagènes et, par conséquent, une formation de réticulation altérée avec une instabilité mécanique conséquente des tissus affectés.

Récemment, des mutations bialléliques ont été identifiées dans *FKBP14*, codant pour FKBP22, un membre de la famille de liaison F506 des isomérases peptidyl-prolyl cis-trans, chez des patients présentant un phénotype qui chevauche cliniquement largement kEDS- *PLOD1* [Baumann et al., **2012**].

#### Vérification du diagnostic

La confirmation en laboratoire de la kEDS doit commencer par la quantification des réticulations de la désoxypyridinoline (Dpyr ou LP pour la lysyl-pyridinoline) et de la pyridinoline (Pyr ou HP pour l'hydroxylysyl-pyridinoline) dans l'urine quantifiée par chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Un rapport Dpyr / Pyr accru est un test très sensible et spécifique pour les kEDS causés par des mutations bialléliques *PLOD1* (kEDS- *PLOD1*), mais est normal pour les mutations bialléliques *FKBP14* (kEDS- *FKBP14*).

Le rapport normal des réticulations Dpyr / Pyr est d'environ 0,2, alors que dans kEDS- *PLOD1*, le rapport est considérablement augmenté (environ 10 à 40 fois plus élevé, intervalle de 2 à 9). Cette méthode est rapide et rentable et peut également être utilisée pour déterminer le statut pathogène d'un VUS dans *PLOD1*.

Le SDS-PAGE peut détecter une migration plus rapide des chaînes de collagène sous-hydroxylées et de leurs dérivés dans kEDS- *PLOD1* mais pas dans kEDS- *FKBP14*. Cependant, les anomalies de la migration peuvent être subtiles.

L'analyse moléculaire de kEDS- *PLOD1* peut commencer par l'analyse MLPA de *PLOD1*, pour l'évaluation de la duplication intragénique commune dans *PLOD1* causée par une recombinaison Alu-Alu entre les introns 9 et 16 (l'allèle mutant le plus commun) [Hautala et al., **1993**].

Le criblage moléculaire au moyen d'un reséquençage ciblé d'un panel de gènes qui comprend *PLOD1* et *FKBP14*, est indiqué lorsque MLPA de *PLOD1* ne parvient pas à identifier la duplication commune. Un tel panel de gènes peut également inclure d'autres gènes associés à des phénotypes qui se chevauchent cliniquement avec kEDS, tels que *ZNF469*, *PRDM5*, *B4GALT7*, *B3GALT6*, *SLC39A13*, *CHST14* et *DSE*. Alternativement, WES peut être exécuté. Lorsqu'aucune mutation causale ou une seule mutation causale est identifiée, cette approche doit être complétée par une stratégie de détection de CNV pour identifier de grandes délétions ou duplications dans ces gènes.

La TEM sur des échantillons de peau a montré des diamètres variables et des contours anormaux des fibrilles de collagène et un espace interfibrillaire irrégulier, mais ces anomalies ne sont pas uniques à cette condition. En tant que tel, alors que la TEM sur une biopsie cutanée peut soutenir le diagnostic, elle ne peut pas le confirmer.

Alors que l'absence d'un rapport LP / HP urinaire anormal exclut le diagnostic de kEDS- *PLOD1*, l'absence de résultats génétiques de confirmation n'exclut pas le diagnostic de kEDS, car des types spécifiques de mutations (par exemple, des mutations introniques profondes) peuvent ne pas être détectés par le diagnostic standard des techniques moléculaires et / ou d'autres gènes, encore à découvrir, peuvent être associés à ce phénotype; cependant, d'autres diagnostics doivent être envisagés en l'absence de mutations *PLOD1* ou *FKBP14*.

La majorité des patients atteints de kEDS présentent des mutations bialléliques dans *PLOD1*, le gène codant pour l'enzyme de modification du collagène procollagène-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygénase 1 (*PLOD1* ou LH1 [lysylhydroxylase1]).



**figure 3**

**[Ouvrir dans la visionneuse de figuresPower Point](#)**

Papules piézogènes des pieds qui sont des hernies graisseuses sous-cutanées à travers le fascia. Ils apparaissent souvent sous forme de nodules blancs blanchissants uniquement lorsqu'ils portent du poids.

## Syndrome de la cornée fragile

- Héritage
  - Autosomique récessif
- Critères majeurs
  1. Cornée fine, avec ou sans rupture (épaisseur cornéenne centrale souvent <400 µm)
  2. Kératocône progressif d'apparition précoce
  3. Kératoglobus progressif d'apparition précoce
  4. Sclères bleues

- Critères mineurs
  1. Énucléation ou cicatrisation cornéenne à la suite d'une rupture antérieure
  2. Perte progressive de la profondeur du stroma cornéen, en particulier dans la cornée centrale
  3. Myopie élevée, avec une longueur axiale normale ou modérément augmentée
  4. Décollement de la rétine
  5. Surdité, souvent avec des composantes conductrices et neurosensorielles mixtes, progressives, fréquences plus élevées souvent plus sévèrement touchées (audiogramme en ton pur «en pente»),
  6. Membranes tympaniques hyperconformantes
  7. Dysplasie développementale de la hanche
  8. Hypotonie infantile, généralement légère si présente
  9. La scoliose
  10. Arachnodactylie
  11. Hypermobilité des articulations distales
  12. Pes planus, hallux valgus
  13. Légères contractures des doigts (surtout 5e)
  14. Peau douce et veloutée, peau translucide
- Critères minimaux évocateurs de kEDS:
  1. -Critère majeur (1): cornée fine, avec ou sans rupture ( paisseur cornéenne centrale souvent <100 micromètres)

Plus

2. -Soit: au moins un autre critère majeur
3. -Et / ou trois autres critères mineurs

Un test moléculaire de confirmation est obligatoire pour parvenir à un diagnostic final

- Base moléculaire

Le BCS est causé par des mutations bialléliques dans soit *ZNF469*, codant pour ZNF469, une protéine à doigt de zinc de fonction inconnue, soit *PRDM5*, codant pour un facteur de transcription de liaison à l'ADN de la famille de protéines PR / SET qui n'a pas l'activité intrinsèque de l'histon méthyltransférase. Au moins une famille avec un phénotype clinique BCS ne portait pas de mutations dans ces gènes, suggérant qu'au moins un autre gène pourrait être associé au BCS [Rohrbach et al., **2013** ].

- Vérification du diagnostic

Un criblage moléculaire au moyen d'un r s quencage ciblé d'un panel de gènes qui comprend *ZNF469* et *PRDM5* est indiqué. Un tel panel de gènes peut également inclure d'autres gènes associés à des phénotypes qui se chevauchent cliniquement avec BCS, tels que *PLOD1*, *FKBP14*, *B4GALT7*, *B3GALT6*, *SLC39A13*, *CHST14* et *DSE*. Alternativement, WES peut être exécuté. Lorsqu'aucune mutation causale ou une seule mutation causale est identifiée, cette approche doit être complétée par une stratégie de détection de CNV pour identifier de grandes délétions ou duplications dans ces gènes.

L'absence de ces résultats de confirmation n'exclut pas le diagnostic, car des types spécifiques de mutations (par exemple, des mutations introniques profondes) peuvent ne pas être détectés par les techniques moléculaires de diagnostic standard, et d'autres gènes, encore inconnus, pourraient être associés au BCS.

## EDS spondylodysplasique (SPEDS)

- Héritage

Autosomique récessif

- Critères majeurs

1. Petite taille (progressive dans l'enfance)
2. Hypotonie musculaire (allant de sévère congénitale à légère apparition tardive)
3. La courbure des membres

- Critères mineurs

1. Hyperextensibilité cutanée, [32](#) peau douce et pâteuse, peau fine et translucide
2. Pes planus
3. Développement moteur retardé
4. Ostéopénie
5. Développement cognitif retardé

- Critères mineurs spécifiques au gène

1. -

### *B4GALT7*

- -Synostose radio-ulnaire
- -Contractures bilatérales du coude ou mouvement limité du coude
- -GJH [32](#)
- -Pli palmaire transversal unique
- -Caractéristiques cranio-faciales caractéristiques [33](#)
- -Résultats radiographiques caractéristiques [34](#)
- -Hypermétropie sévère
- -Cornée opacifiée

2. -

### *B3GALT6*

- -Kyphoscoliose (congénitale ou d'apparition précoce, progressive)
- -Hypermobilité articulaire, généralisée ou limitée aux articulations distales, avec luxations articulaires
- -Contractures articulaires (congénitales ou progressives) (surtout les mains)
- -Doigts particuliers (minces, effilés, arachnodactyliques, spatulés, avec de larges phalanges distales)
- -Talipes equinovarus
- -Caractéristiques cranio-faciales caractéristiques [35](#)
- -Décoloration des dents, dents dysplasiques

- -Résultats radiographiques caractéristiques [36](#)
  - -Ostéoporose avec fractures spontanées multiples
  - -Anévrisme aortique ascendant
  - -Hypoplasie pulmonaire, maladie pulmonaire restrictive
3. -

*S LC39A13 :*

- -Yeux protubérants avec sclères bleuâtres
  - -Mains aux paumes finement ridées
  - -Atrophie des muscles thénariens et doigts effilés
  - -Hypermobilité des articulations distales
  - -Résultats radiologiques caractéristiques [37](#)
- Critères minimaux évocateurs de SPEDS:
    1. -Critère majeur (1): petite taille
    2. -ET critère majeur (2): hypotonie musculaire

Plus

3. -Anomalies radiographiques caractéristiques et au moins trois autres critères mineurs (généraux ou spécifiques au type)

Un test moléculaire de confirmation est obligatoire pour parvenir à un diagnostic final

- Base moléculaire

SPEDS est causé par:

1. -Mutations bialléliques dans *B4GALT7*, codant pour la galactosyltransférase I ( $\beta$ 1,4-galactosyltransférase 7 ou  $\beta$ 4GalT7), qui catalyse le transfert du premier galactose au résidu xylose dans la région de liaison tétrasaccharidique des glycosaminoglycanes (GAG).
  2. -Mutations bialléliques dans *B3GALT6*, codant pour la galactosyltransférase II ( $\beta$ 1,3-galactosyltransférase 6 ou  $\beta$ 3GalT6), qui catalyse le transfert du deuxième galactose vers le premier résidu galactose dans la région de liaison tétrasaccharidique des GAG.
  3. -Mutations bialléliques dans *SLC39A13*, codant pour la protéine transmembranaire homodimérique Zrt / irt-like protein 13 (ZIP13), un membre de la famille SLC39A / ZIP qui régule l'afflux de Zn dans le cytosol.
- Vérification du diagnostic

Le criblage moléculaire au moyen d'un reséquençage ciblé d'un panel de gènes qui comprend *B4GALT7*, *B3GALT6* et *SLC39A13* est indiqué. Un tel panel de gènes peut également inclure d'autres gènes associés à des phénotypes qui se chevauchent cliniquement avec des spEDS, tels que *PLOD1*, *FKBP14*, *ZNF469*, *PRDM5*, *CHST14* et *DSE*. Alternativement, WES peut être exécuté. Lorsqu'aucune mutation causale ou une seule mutation causale est identifiée, cette approche doit être complétée par une stratégie de détection de CNV pour identifier de grandes délétions ou duplications dans ces gènes.

Pour une preuve définitive du déficit en GAG ( mutations *B4GALT7* et *B3GALT6* ), des méthodes biochimiques d'évaluation de la synthèse de GAG dans les fibroblastes de culture de patients sont actuellement disponibles dans de nombreux laboratoires spécialisés [Talhoui et al., [2010](#) ].

La mesure en laboratoire des pyridinolines urinaires, de la lysyl-pyridinoline (LP) et de l'hydroxylysyl-pyridinoline (HP) quantifiée par HPLC permet la détection d'un rapport LP / HP augmenté à environ 1, (par rapport à une valeur normale d'environ 0,2) chez les patients avec mutations dans *SLC39A13* [Giunta et al., [2008](#) ]. Cette méthode rapide et rentable peut également être utilisée pour déterminer le statut pathogène d'un VUS (voir aussi «vérification du diagnostic» dans kEDS- *PLOD1* ).

L'absence de résultats génétiques de confirmation n'exclut pas le diagnostic de SPEDS, car des types spécifiques de mutations (par exemple des mutations introniques profondes) peuvent ne pas être détectés par les techniques moléculaires de diagnostic standard, et d'autres gènes encore à découvrir peuvent être associés à ces phénotypes. Dans le cas où aucune *mutation B4GALT7, B3GALT6 ou SCL39A13* n'est identifiée, des diagnostics alternatifs doivent cependant être envisagés.

## EDS musculocontractural (mcEDS)

- Héritage
  - Autosomique récessif
- Critères majeurs
  1. Contractures congénitales multiples, contractures typiquement adduction-flexion et / ou talipes equinovarus (pied bot)
  2. Caractéristiques cranio-faciales caractéristiques, visibles à la naissance ou au début de la petite enfance [38](#)
  3. Caractéristiques cutanées caractéristiques, y compris hyperextensibilité cutanée [39](#), ecchymose facile, fragilité cutanée avec cicatrices atrophiques, augmentation des rides palmaires
- Critères mineurs
  1. Luxations récurrentes / chroniques [40](#)
  2. Déformations du pectus (plat, excavé)
  3. Déformations de la colonne vertébrale (scoliose, cyphoscoliose)
  4. Doigts particuliers (effilés, minces, cylindriques)
  5. Déformations progressives des talipes (valgus, plan, cavum)
  6. Grands hématomes sous-cutanés
  7. Constipation chronique
  8. Diverticules coliques
  9. Pneumothorax / pneumohémithorax
  10. Néphrolithiase / cystolithiase
  11. Hydronéphrose
  12. Cryptorchidie chez les hommes
  13. Strabisme
  14. Erreurs de réfraction (myopie, astigmatisme)
  15. Glaucome / pression intraoculaire élevée

- Critères minimaux évocateurs de mcEDS:
  1. -À la naissance ou dans la petite enfance: critères majeurs (1)
  2. -Contractures congénitales multiples ET (2) caractéristiques cranio-faciales caractéristiques
  3. -À l'adolescence et à l'âge adulte: critères majeurs (1)
  4. -Contractures multiples congénitales ET (3) traits cutanés caractéristiques

Un test moléculaire de confirmation est obligatoire pour parvenir à un diagnostic final.

- Base moléculaire

Le mcEDS est causé par des mutations bialléliques dans *CHST14*, codant pour D4ST1, un gène à un seul exon codant pour la glucide sulfotransférase 14 ou la dermatan 4- *O* -sulfotransférase 1, une enzyme impliquée dans la biosynthèse du sulfate de dermatane GAG. Il catalyse la 4- *O* -sulfation de la *N*- acétylgalactosamine (GalNAc) dans la séquence «acide L-iduronique (IdoA) -GalNAc», immédiatement après l'épimérisation de l'acide D-glucuronique (GlcA) en IdoA par la dermatane sulfate épimérase (DSE).

Quelques mutations ont été identifiées dans le gène *DSE*, codant pour la DSE, chez des patients présentant un phénotype similaire.

- Vérification du diagnostic

Un criblage moléculaire au moyen d'un reséquençage ciblé d'un panel de gènes qui comprend *CHST14* et *DSE* est indiqué. Un tel panel de gènes peut également inclure d'autres gènes associés à des phénotypes qui se chevauchent cliniquement avec mcEDS, tels que *PLOD1*, *FKBP14*, *ZNF469*, *PRDM5*, *B4GALT7*, *B3GALT6* et *SLC39A13*. Alternativement, WES peut être exécuté. Lorsqu'aucune mutation causale ou une seule mutation causale est identifiée, cette approche doit être complétée par une stratégie de détection de CNV pour identifier de grandes délétions ou duplications dans ces gènes.

L'absence de ces découvertes génétiques de confirmation n'exclut pas le diagnostic de mcEDS, car des types spécifiques de mutations (par exemple, des mutations introniques profondes) peuvent ne pas être détectés par les techniques moléculaires diagnostiques standard. Dans le cas où aucune mutation *CHST14* ou *DSE* n'est identifiée, d'autres diagnostics doivent être envisagés.

Le mcEDS est causé par des mutations bialléliques dans *CHST14*, codant pour D4ST1, un gène à un seul exon codant pour la glucide sulfotransférase 14 ou la dermatan 4- *O* -sulfotransférase 1, une enzyme impliquée dans la biosynthèse du sulfate de dermatane GAG.

## EDS myopathique (mEDS)

- Héritage
  - Autosomique dominant ou autosomique récessif
- Critères majeurs

1. Hypotonie musculaire congénitale et / ou atrophie musculaire, qui s'améliore avec l'âge de 41 ans
  2. Contractures articulaires proximales (genou, hanche et coude) 42
  3. Hypermobilité des articulations distales
- Critères mineurs
    1. Peau douce et pâteuse
    2. Cicatrices atrophiques
    3. Retard de développement moteur
    4. Myopathie sur biopsie musculaire
  - Critères cliniques minimaux évocateurs du mEDS:
    1. -Critère majeur (1): hypotonie musculaire congénitale qui s'améliore avec l'âge

Plus

2. -Soit: un autre critère majeur
3. -Et / ou: trois critères mineurs

Un test moléculaire de confirmation est obligatoire pour parvenir à un diagnostic final.

- Base moléculaire

MEDS est causée par des mutations hétérozygotes ou bialléliques en *COL12A1*, codant pour le type XII c ollagène. Le phénotype clinique chevauche fortement les myopathies liées au collagène de type VI, c'est-à-dire la myopathie de Bethlem et la dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich. On ignore actuellement si d'autres gènes, encore à découvrir, sont associés à ce phénotype.

- Vérification du diagnostic

Un criblage moléculaire au moyen d'un reséquençage ciblé d'un panel de gènes qui comprend *COL12A1* est indiqué. Un tel panel de gènes peut également inclure d'autres gènes associés à des phénotypes qui se chevauchent cliniquement avec mEDS, tels que *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*. Alternativement, WES peut être exécuté. Lorsqu'aucune mutation causale ou une seule mutation causale est identifiée, cette approche doit être complétée par une stratégie de détection de CNV pour identifier de grandes délétions ou duplications dans ces gènes.

L'absence de ces résultats de confirmation n'exclut pas le diagnostic, car des types spécifiques de mutations (par exemple des mutations introniques profondes) peuvent ne pas être détectés par les techniques moléculaires de diagnostic standard, et d'autres gènes, encore à découvrir, peuvent être associés à ce phénotype. Dans le cas où aucune mutation *COL12A1* n'est identifiée, d'autres diagnostics, en particulier la dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich liée au collagène VI et la myopathie de Bethlem, doivent être envisagés.

## EDS parodontal (pEDS)

- Héritage

## Autosomique dominant

- Critères majeurs
  - -Parodontite sévère et réfractaire d'apparition précoce (enfance ou adolescence)
  - -Manque de gencive attachée
  - -Plaques pré-tibiales
  - -Antécédents familiaux d'un parent au premier degré qui répond aux critères cliniques
- Critères mineurs
  - -Ecchymoses faciles
  - -Hypermobilité articulaire, principalement des articulations distales
  - -Hyperextensibilité cutanée [40](#) et fragilité, cicatrisation anormale (large ou atrophique)
  - -Augmentation du taux d'infections
  - -Hernies
  - -Caractéristiques du visage Marfanoid
  - -Acrogeria
  - -Vascularisation proéminente
- Critères minimaux évocateurs de pEDS:
  - -Critère majeur (1): parodontite sévère et intraitable à début précoce (enfance ou adolescence)
  - -OU critère majeur (2): absence de gencive attachée

## Plus

- -Au moins deux autres critères majeurs et un critère mineur

Un test moléculaire de confirmation est obligatoire pour parvenir à un diagnostic final.

- Base moléculaire

La pEDS est causée par des mutations hétérozygotes de gain de fonction dans *C1R* ou *C1S*, codant les sous-unités C1r et C1s du premier composant de la voie classique du complément.

- Vérification du diagnostic

Identification de mutations connues ou compatibles par analyse de séquence de *C1R* et *C1S*. Des suppressions importantes ou des mutations nulles qui suppriment complètement la fonction de la protéine C1r ou C1s ne provoquent pas de pEDS.

À l'heure actuelle, on ne peut pas dire si l'absence de mutations *C1R* ou *C1S* exclut le diagnostic car l'expérience du diagnostic moléculaire est limitée.

## REMARQUES FINALES

Nous espérons que les critères internationaux révisés de l'EDS serviront de nouvelle norme, quoique provisoire, pour le diagnostic de l'EDS. Notre proposition a pour objectif de faciliter un diagnostic précis et opportun et d'améliorer l'uniformité du diagnostic à des fins cliniques et de recherche, le conseil génétique, la gestion, les études d'histoire naturelle et l'identification de domaines potentiels de recherche. La révision future de cette classification EDS sera prévue dans le cadre du consortium international EDS et de la société Ehlers – Danlos.

## REMERCIEMENTS

Nous sommes très reconnaissants de la coopération de nombreux patients et de leurs familles partout dans le monde. Nous remercions le professeur Stephen Robertson et le soutien de PVNH pour leur aide avec PVNH-EDS. Nous souhaitons également saluer la contribution de nombreux professionnels et laïcs à cette entreprise. Nous tenons à remercier nos généreux sponsors, y compris, mais sans s'y limiter, la Fondation nationale Ehlers – Danlos, Ehlers – Danlos Support UK et la société Ehlers – Danlos. Fransiska Malfait est Senior Clinical Investigator au Fund for Scientific Research Flanders.

## Notes de fin

- 1 L'extensibilité de la peau doit être mesurée en pinçant et en soulevant les couches cutanées et sous-cutanées de la peau sur la surface palmaire au milieu de l'avant-bras non dominant comme décrit dans Remvig et al. [2009]. La peau est hyperextensible si elle peut être étirée sur une coupure standardisée dans trois des zones suivantes: 1,5 cm pour la partie distale des avant-bras et le dos des mains; 3 cm pour le cou, le coude et les genoux.
- 2 Les cicatrices anormales peuvent varier en gravité. La plupart des patients ont des cicatrices atrophiques étendues sur un certain nombre de sites (Fig.1). Ceux-ci peuvent parfois être hémossidérotiques. Une minorité de patients est plus légèrement touchée.
- 3 GJH est évalué selon le score Beighton; un score Beighton  $\geq 5$  est considéré comme positif pour la présence de GJH (Fig.2). Étant donné que la laxité diminue avec l'âge, les patients ayant un score Beighton  $<5/9$  peuvent être considérés comme positifs sur la base de leurs observations historiques (voir «questionnaire en cinq points (5PQ)» (tableauIII).
- 4 Des ecchymoses faciles peuvent survenir n'importe où sur le corps, y compris sur des sites inhabituels. La zone pré-tibiale reste souvent tachée d'hémossidérine des ecchymoses précédentes.
- 5 L'anomalie subjective du grain de peau est appréciable en touchant la peau.
- 6 Les pseudotumeurs molluscoïdes sont des lésions charnues associées à des cicatrices, retrouvées au-dessus des points de pression (p. Ex., Coude, doigts).
- 7 Sphéroïdes sous-cutanés (Fig.1E) sont de petits corps durs sphériques, fréquemment mobiles et palpables sur les avant-bras et les tibias. Les sphéroïdes peuvent être calcifiés et détectables radiologiquement.
- 8 Les plis épicanthals sont souvent observés dans l'enfance mais peuvent également être observés chez les adultes.
- 9 Pour les définitions de la GJH et de l'hyperextensibilité cutanée, voir les critères «EDS classique».

- 10 Les problèmes cardio-vasculaires ont été signalés chez tous les adultes atteints, mais étaient absents chez les deux enfants déclarés (tous deux âgés de <10 ans).
- 11 Pour la définition de l'hyperextensibilité cutanée, voir les critères «EDS classique».
- 12 Si des caractéristiques marfanoïdes sont présentes, envisager d'autres affections telles que: syndrome de Marfan, syndrome de Loeys – Dietz, arachnodactylie contracturale congénitale, syndrome de Shprintzen – Goldberg, syndrome de Stickler, homocystinurie, néoplasie endocrinienne multiple de type 2B et troubles anévrysmaux de l'aorte thoracique familiale [Pyeritz et Loeys,2012]. Des tests moléculaires pour bon nombre de ces conditions sont disponibles en clinique.
- 13 Alors que la douceur de la peau et la texture reste subjective, il est souvent très remarquable chez certains individus et utiles lorsqu'ils sont présents mais non quantifiables; nous recommandons donc un seuil élevé de positivité.
- 14 Extensibilité cutanée mesurée en pinçant et en soulevant les couches cutanées et sous-cutanées de la peau sur la surface palmaire au milieu de l'avant-bras non dominant comme décrit dans Remvig et al. [2009]. Une extensibilité cutanée > 1,5 cm est considérée comme l'extrémité supérieure de la normale. Il est probable que l'hyperextensibilité de la peau en hEDS chevauche de manière significative celle d'une peau «normale». Par conséquent, une extensibilité de plus de 1,5 cm est «positive». Si une extensibilité > 2,0 cm est présente en particulier en combinaison avec d'autres caractéristiques cutanées, telles que des cicatrices papyracées, des pseudotumeurs molluscoïdes et / ou des sphéroïdes sous-cutanés, envisager d'autres types d'EDS comme diagnostics alternatifs possibles (principalement cEDS et EDS de type classique).
- 15 Les papules piézogènes sont des hernies de la graisse sous-cutanée souvent visibles dans le talon en position debout (Fig.3). Elle est considérée comme rare chez les enfants, mais peut être trouvée chez les adultes ayant des antécédents de position debout prolongée (professionnelle), les marathoniens ou les haltérophiles [Poppe and Hamm,2013] Cependant, dans une étude appariée selon le sexe et l'âge de 29 patients néerlandais EDS, des papules piézogènes ont été trouvées dans 34,5% mais aucune dans le groupe témoin [Kahana et al., 1987].
- Les cicatrices atrophiques sont définies comme des cicatrices de lacérations traumatiques linéaires ou de chirurgie unique qui sont inhabituellement superficielles (c.-à-d. Minces et enfoncées) et / ou plus larges que la plaie d'origine en raison d'une réparation altérée et d'une hypotrophie cutanée ultérieure. Les cicatrices atrophiques résultant de multiples incisions, d'infections de plaies ou d'états inflammatoires (comme les infections virales, l'acné kystique, etc.) ne sont pas à prendre en compte. Les incisions elliptiques (par exemple, pour l'ablation des naevus) peuvent être difficiles à évaluer sans connaître la taille de la plaie d'origine. La vraie fragilité de la peau, telle que la propension à avoir une plaie ouverte due à un traumatisme insignifiant, n'est pas une caractéristique typique de la hEDS. Les cicatrices atrophiques dans la hEDS sont légèrement à modérément différentes de celles habituellement considérées comme typiques de la cEDS (Fig.1).
- 17 Comprend les antécédents de surpeuplement dentaire ou d'intervention (s) orthodontique (s) pour corriger ces problèmes. Les deux conditions doivent être positives pour répondre à ce critère.
- 18 Certaines études ne montrent aucune augmentation de la fréquence des MVP cliniquement significatifs [Dolan et al.,1997; McDonnell et coll.,2006; Atzinger et coll.,2011] et d'autres montrent une fréquence MVP de 28 à 67% chez les patients atteints de SEDh [Camerota et al., 2014; Kozanoglu et coll.,2016]. Cette caractéristique est incluse dans les critères de diagnostic car elle peut être un marqueur de la laxité du tissu conjonctif, mais n'est généralement pas cliniquement significative chez les patients atteints de SEDh.

- La «luxation» est définie comme le déplacement d'un os hors de la cavité articulaire (ou hors de sa position normale dans le cas d'os sésamoïdes comme la rotule), suffisamment sévère pour limiter le mouvement de l'articulation et nécessitant une réduction manuelle.
- 20 Fait référence aux sites indépendamment de la latéralité. Par exemple, l'instabilité rotulienne droite et gauche compterait pour deux. L'instabilité doit être évaluée et déterminée par un praticien qualifié en utilisant les directives recommandées.
- 21 Tous les patients AEDS rapportés avaient une luxation congénitale bilatérale de la hanche. On sait qu'un patient atteint de SEDA non rapporté sur le plan moléculaire a eu une luxation unilatérale congénitale de la hanche [Byers et al., Communication personnelle].
- 22 Pour la définition de GJH, voir les critères pour «EDS classique».
- 23 Les caractéristiques cranio-faciales comprennent: des yeux proéminents et protubérants avec des paupières gonflées et œdémateuses et une peau périorbitaire excessive, des plis épicanthaux, des fissures palpébrales inclinées vers le bas, des sclères bleues, de grandes fontanelles et / ou de larges sutures crâniennes, une fermeture retardée des fontanelles et du menton hypoplasique.
- 24 signalés complications périnatales dues à la fragilité du tissu conjonctif comprennent: fractures du crâne, une hémorragie intracérébrale congénitale, le cordon ombilical friables, larmes peau congénitale, pneumothorax néonatale.
- 25 Pour la définition de GJH, voir les critères pour «EDS classique».
- 26 La plupart des patients identifiés à ce jour présentent un phénotype sévère, reconnaissable dès la naissance ou les premiers mois de vie. Des formes plus douces de la maladie ont récemment été décrites.
- 27 L'hypotonie musculaire peut être très prononcée et entraîner un retard du développement de la motricité globale. Cette condition doit être prise en compte dans le diagnostic différentiel initial d'un bébé disquette. Le bilan neuromusculaire est cependant normal.
- La cyphoscoliose est généralement présente à la naissance ou se développe au cours de la petite enfance. Chez les patients *porteurs de* mutations bialléliques *PLOD1*, il peut être absent à l'âge adulte.
- 29 Pour les définitions de la GJH et de l'hyperextensibilité cutanée, voir les critères «EDS classique».
- 30 La fragilité sclérale et oculaire a été supprimée des principaux critères cliniques de kEDS- *PLOD1*, car une rupture du globe oculaire suite à un traumatisme minimal n'a été rapportée que chez cinq personnes, dont un patient avec les deux yeux atteints.
- 31 Les caractéristiques dysmorphiques faciales comprennent: les oreilles basses, les plis épicanthaux, les fissures palpébrales inclinées vers le bas, les synophrys et le palais haut.
- 32 Pour les définitions de la GJH et de l'hyperextensibilité cutanée, voir les critères de «EDS classique».
- 33 Les traits craniofaciaux caractéristiques associés aux mutations bialléliques *B4GALT7* comprennent: face triangulaire, yeux largement espacés, proptose, bouche étroite, oreilles basses, cheveux clairsemés, dentition anormale, visage plat, front large, sclères bleues et fente palatine / bidif luette.
- 34 Les résultats radiographiques rapportés associés aux mutations bialléliques de *B4GALT7* comprennent: la synostose radio-ulnaire, la poussée métaphysaire, l'ostéopénie, la subluxation ou la luxation radiale de la tête et les clavicules courtes avec de larges extrémités médiales.
- 35 Les caractéristiques craniofaciales caractéristiques associées aux mutations bialléliques *B3GALT6* comprennent: hypoplasie médio-faciale, bossage frontal, proptose ou yeux proéminents, sclères bleues, fissures palpébrales descendantes, pont nasal

déprimé, lèvre supérieure longue, oreilles basses, micrognathie, dentition anormale, fente palpébrale, cheveux clairsemés.

- 36 Les caractéristiques radiographiques rapportées associées aux mutations bialléliques *B3GALT6* comprennent: platyspondylie, bec antérieur du corps vertébral, ilion court, petit trochanter proéminent, dysplasie acétabulaire, évasement métaphysaire, dysplasie métaphysaire de la tête fémorale, malalignement du coude, luxation radiale de la tête, os, ostéoporose généralisée, fractures cicatrisées. Une craniosynostose et une dysostose radio-ulnaire ont été rapportées chez un patient.
- 37 rapportés les résultats radiologiques associées à bialléliques *SLC39A13* mutations comprennent: légère à modérée platyspondylie, légère à modérée ostéopénie de la colonne vertébrale, petit iléon, épiphyses fémorales proximales plat, court, large col du fémur.
- 38 Les traits cranio-faciaux caractéristiques comprennent: grande fontanelle, hypertélorisme, fissures palpébrales courtes et inclinées vers le bas, sclères bleues, nez court avec columelle hypoplasique, oreilles basses et tournées, palais haut, philtre long, lèvre supérieure mince vermillon, petite bouche, micro-retrognathie .
- 39 Pour la définition de l'hyperextensibilité cutanée, voir les critères «EDS classique».
- 40 Les caractéristiques phénotypiques chez les trois patients rapportés avec EDS causée par un déficit en DSE semblent être plus douces que celles des patients avec EDS causée par un déficit en D4ST1, mais l'identification de patients supplémentaires avec un déficit en DSE est nécessaire pour confirmer cette corrélation.
- 41 Jusqu'à présent, cinq familles ont été signalées: quatre avec une condition autosomique dominante et une avec une condition autosomique récessive. Les frères et sœurs touchés de la famille avec la maladie autosomique récessive ont une forme plus grave de la maladie que les patients avec une transmission autosomique dominante [Zou et al., 2014].
- 42 Etudes de biopsie musculaire et de culture de fibroblastes cutanés: le diagnostic peut être suspecté chez les patients qui subissent une biopsie musculaire et / ou chez lesquels une lignée de fibroblastes est établie. Dans la forme autosomique récessive dans laquelle il n'y a pas de collagène XII produit, l'immunocoloration a montré une absence de coloration au collagène XII. Dans les mutations faux-sens qui conduisent à des formes autosomiques dominantes, le collagène XII peut être anormalement sécrété. Le modèle myopathique sur la biopsie musculaire peut être évocateur, mais n'est pas diagnostique. Récemment, l'IRM musculaire a été développée comme une technique alternative et non invasive pour étudier l'atteinte musculaire, mais elle n'est pas suffisamment spécifique pour confirmer le diagnostic.

## Volume 175 , numéro 1

### Numéro spécial: Les syndromes d'Ehlers-Danlos: rapports du Consortium international sur les syndromes d'Ehlers-Danlos

Mars 2017

Pages 8 à 26

- Version du dossier en ligne: 17 mars 2017

POUR INFO /

<https://onlinelibrary.wiley.com/toc/15524876/2017/175/1>