

# 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>

## Extrait

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 a délimité 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 dans 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 Wiley Periodicals, 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.

Avec l'élucidation de la base biochimique et moléculaire de nombre de ces types d'EDS, une classification révisée, la «Nosologie de Villefranche», a été publiée en 1998. Cette classification a délimité six sous-types, pour lesquels des critères cliniques majeurs et mineurs ont été définis, et qui comprenait la base biochimique et moléculaire, lorsqu'elle est connue.

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 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

	<b>Sous-type EDS clinique</b>	<b>Abréviation</b>	<b>IP</b>	<b>Base génétique</b>	<b>Protéine</b>
2	EDS de type classique	CLEDS	AR	<i>TNXB</i>	Tenascin XB
3	Cardiaque-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

	<b>Sous-type EDS clinique</b>	<b>Abréviation</b>	<b>IP</b>	<b>Base génétique</b>	<b>Protéine</b>
5	EDS hypermobile	hEDS	UN D	Inconnue	Inconnue
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>	β4GalT7

Sous-type EDS clinique		Abréviation	IP	Base génétique	Protéine
				<i>B3GALT6</i>	β3GalT6
				<i>SLC39A13</i>	ZIP13
11	EDS musculocontractural	mcEDS	AR	<i>CHST14</i>	D4ST1
				<i>DSE</i>	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
				<i>C1S</i>	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 bi-alléliques dans *COL12A1* ( mEDS ) et qui chevauche cliniquement la myopathie de Bethlem et « l'EDS spondylodysplasique » causé par des mutations bi-alléliques *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 du 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, sauf 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 gestion. 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 grande 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 du hEDS, sur la confirmation moléculaire avec identification de (a ) variante (s) causale 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 ligature multiplex ( MLPA), qPCR ou analyse de tableau ciblé. Alternativement, ou dans une deuxième phase, des techniques de séquençage de l'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**

La peau atrophique / les cicatrices élargies observées dans l'EDS hypermobile par rapport à l'EDS classique. Hypermobile 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». Les 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 doivent 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)	

Ancienne nomenclature et autres noms	Nomenclature de Villefranche	Nouvelle nomenclature	Condition OMIM	Lieu	Gène	Gène OMIM	Protéine	IP
Arthrochhalasis Multiplex Congenita	Type d'arthrochhalasis	Arthrochhalasis EDS (AEDS)	130060	17q21.33	<i>COL1A1</i>	120150	Collagène de type I p.Arg1093Cys)	UN D
EDS VIIA			130060	7q21.3	<i>COL1A2</i>	120160		
EDS VIIIB								
Dermatosparaxie humaine EDS VIIC	Type de dermatosparaxie	Dermatosparaxis 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	AR

Ancienne nomenclature et autres noms	Nomenclature de Villefranche	Nouvelle nomenclature	Condition OMIM	Lieu	Gène	Gène OMIM	Protéine	IP
							Absence totale de chaînes de collagène pro $\alpha 2$ (I)	
GROUPE B: Défauts dans le repliement du collagène et la réticulation du collagène								
EDS oculaire-scoliotique	Type de cyphoscoliose	EDS cyphoscoliotique (kEDS- <i>PLODI</i> )	225400	1p36.22	<i>PLODI</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								

<b>Ancienne nomenclature et autres noms</b>	<b>Nomenclature de Villefranche</b>	<b>Nouvelle nomenclature</b>	<b>Condition OMIM</b>	<b>Lieu</b>	<b>Gène</b>	<b>Gène OMIM</b>	<b>Protéine</b>	<b>IP</b>
		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 β4GalT7	AR
	EDS Progeroid type 1							
EDS Progeroid type 2	β3GalT6-deficient EDS	Spondylodysplastic EDS (spEDS- <i>B3GALT6</i> )	615349	1p36.33	<i>B3GALT6</i>	615291	Galactosyltransferase II β3GalT6	AR

<b>Ancienne nomenclature et autres noms</b>	<b>Nomenclature de Villefranche</b>	<b>Nouvelle nomenclature</b>	<b>Condition OMIM</b>	<b>Lieu</b>	<b>Gène</b>	<b>Gène OMIM</b>	<b>Protéine</b>	<b>IP</b>
β3GalT6-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
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

Ancienne nomenclature et autres noms	Nomenclature de Villefranche	Nouvelle nomenclature	Condition OMIM	Lieu	Gène	Gène OMIM	Protéine	IP
					<i>C1S</i>	120580	C1s	
GROUP F: Disorders of intracellular processes <a href="#">a</a>								
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

<b>Ancienne nomenclature et autres noms</b>	<b>Nomenclature de Villefranche</b>	<b>Nouvelle nomenclature</b>	<b>Condition OMIM</b>	<b>Lieu</b>	<b>Gène</b>	<b>Gène OMIM</b>	<b>Protéine</b>	<b>IP</b>
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.
- 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 [Z](#)
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

- -Soit critère majeur (2): GJH
- -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](#) ]. En outre, 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

Un 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 fleurs 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 (cIEDS)

- 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 dans les 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 cEDS:

○ -

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

cEDS est causé par un manque complet de ténascine XB (TNX) en raison de mutations bialléliques de *TNXB*, qui conduisent à une désintégration de l'ARNm médiée par un non-sens ou à une suppression biallélique de *TNXB*. En conséquence, la protéine TNX est complètement absente. *Le TNXB* est le seul gène associé à cEDS.

- 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 mutation causale 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. Implication 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:

- -

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

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

Plus

- -Soit: un autre critère majeur

- -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 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 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 de confirmation permet d'exclure le diagnostic de cvEDS, l'absence de ces résultats génétiques 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.

## 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 du 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 récurrence, 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 hétérozygote 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 variants pathogènes bialléliques de *COL3A1* peuvent être identifiés.

- 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 d'une mutation *COL3A1* ou *COL1A1*.

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

## Hypermobile EDS (hEDS)

- Héritage

Autosomique dominant

- Base moléculaire

Inconnue

- 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 aider 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 prise en charge 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. Étant donné que 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 (p. Ex., Sexe, âge, traumatismes passés, comorbidités, etc.), quelques adaptations mineures à la coupure sur cinq devrait être pris en compte 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 à 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 personnes âgées.

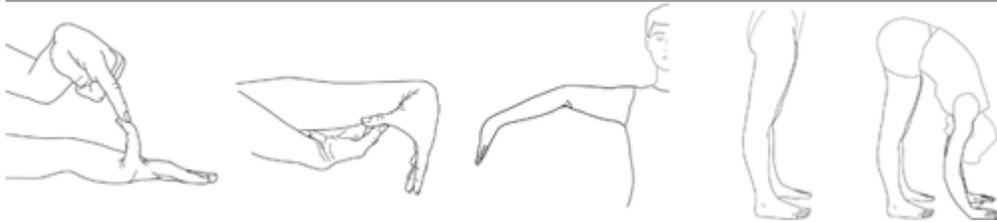
Chez les personnes ayant des limitations articulaires acquises (chirurgie antérieure, fauteuil roulant, amputations, etc.) affectant le calcul du score Beighton, l'évaluation de l'HGJ peut inclure des informations historiques à l'aide du questionnaire en cinq points (5PQ) (tableau **III**) [Hakim et 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 inférieur de 1 point au seuil spécifique à l'âge et au sexe ET que le 5PQ est `` positif " (= au moins deux items positifs), alors un diagnostic de GJH peut être posé.

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

1. Pouvez-vous maintenant (ou pourriez-vous jamais) placer vos mains à plat sur le sol sans plier les genoux?

2. Pouvez-vous maintenant (ou pourriez-vous jamais) plier votre pouce pour toucher votre avant-bras?
3. En tant qu'enfant, avez-vous amusé vos amis en tordant votre corps en formes étranges ou pouviez-vous faire le grand écart?
4. En tant qu'enfant ou adolescent, votre épaule ou rotule s'est-elle disloquée à plus d'une occasion?
5. Vous considérez-vous «à double articulation»?

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%



**Figure 2**

Le système de notation Beighton. Chaque articulation est mesurée à l'aide d'un goniomètre et chaque côté est évalué indépendamment comme indiqué [Juil-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 à 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 en face des pieds, il est considéré comme un score positif de 1 point. Le score total possible est de 9. *Figure gracieuseté du Dr Juul-Kirstensen .*

Pour les patients ayant des scores Beighton inférieurs, l'évaluation d'autres articulations est souvent envisagée, notamment 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, l'entraînement en force, 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 spinale 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, ainsi 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 étiqueter ces personnes comme ayant une «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 diagnostique du hEDS. Un examen plus approfondi des phénotypes 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 striae distensae ou rubrae au dos, aux aines, aux cuisses, aux seins et / ou à 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 piézogènes bilatérales du talon [15](#)
- 5. Hernie (s) abdominale (s) récurrente (s) ou multiple (s) (par exemple, 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. Encombrement dentaire et palais haut ou étroit [17](#)
- 9. Archnodactylie, 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
- 10. 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 sur deux sites ou plus sans lien avec le 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 d'EDS
- 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 qui peuvent également inclure l'hypermobilité articulaire par hypotonie et / ou laxité du tissu conjonctif. Les diagnostics alternatifs et les catégories de diagnostic incluent, mais sans s'y limiter, les troubles neuromusculaires (p. Ex., EDS myopathique, myopathie de Bethlem), d'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, altèrent 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'AED:

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

Plus

- -Soit critère majeur (3): hyperextensibilité cutanée
- -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

Le criblage moléculaire par séquençage Sanger de *COL1A1* et *COL1A2*, ou le 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 n'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.

## Dermatosparaxis EDS (dEDS)

- Héritage

Autosomique récessif

- Critères majeurs:

1. Fragilité extrême de la peau avec déchirures congénitales ou postnatales
  2. Caractéristiques cranio-faciales caractéristiques, qui sont évidentes à la naissance ou au début de la petite enfance, ou qui évoluent plus tard dans l'enfance [23](#)
  3. Peau redondante, presque laxiste, avec des plis 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:
    - -Critère majeur (1): extrême fragilité cutanée
    - -ET critère majeur (2): traits cranio-faciaux caractéristiques

Plus

- -Soit: un autre critère majeur
- -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 de grandes délétions ou duplications.

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 protéases 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 d'apparition précoce (progressive ou non) [28](#)
3. GJH [29](#) avec luxations / subluxations (épaules, hanches et genoux notamment)

- 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 (ecchymoses faciles, peau friable, mauvaise cicatrisation), cicatrisation atrophique élargie

2. Fragilité / rupture sclérale et oculaire [30](#)
3. Microcornée
4. Dymorphologie 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 (soit galactose ou glucosyl-galactose) et (ii) dans la formation de

réticulations intra et intermoléculaires de collagène. Une carence en LH1 entraîne une sous-hydroxy - 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, quantifiées par chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Un rapport Dpyr / Pyr accru est un test très sensible et spécifique pour le kEDS causé 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 elle 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 comme des 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  $<400 \mu\text{m}$ )
2. Kératocône progressif d'apparition précoce

3. Kératoglobus progressif d'apparition précoce
  4. Sclères bleues
- Critères mineurs
    1. Énucléation ou cicatrisation cornéenne suite à 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 atteintes (audiogramme à 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:
    - -Critère majeur (1): cornée fine, avec ou sans rupture ( paisseur cornéenne centrale souvent <100 micromètres)

Plus

- -Soit: au moins un autre critère majeur
- -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, ce qui suggère qu'au moins un autre gène pourrait être associé au BCS [Rohrbach et al., **2013**].

- Vérification du diagnostic

Le criblage moléculaire au moyen d'un reséquençage 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

- -

*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 trouble

- -

*B3GALT6*

- -Kyphoscoliose (congénitale ou d'apparition précoce, progressive)
- -Hypermobilité articulaire, généralisée ou limitée aux articulations distales, avec luxations articulaires
- -Contractures articulaires (congénitales ou progressives) (en particulier 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
- -

*S LC39A13 :*

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

Plus

- -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:

- -Des 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).
- -Mutations bialléliques dans *B3GALT6*, codant pour la galactosyltransférase II ( $\beta$ 1,3-galactosyltransférase 6 ou  $\beta$ 3GalT6), qui catalyse le transfert du deuxième galactose au premier résidu galactose dans la région de liaison tétrasaccharidique des GAG.
- -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 [Talhaoui 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 économique 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 diagnostiques 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 / pneumohémothorax
  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 pour mcEDS:
    - -À la naissance ou dans la petite enfance: Critères majeurs (1)
    - -Contractures congénitales multiples ET (2) traits cranio-faciaux caractéristiques
    - -À l'adolescence et à l'âge adulte: critères majeurs (1)
    - -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

Le 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 dermatane 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:
  - -Critère majeur (1): hypotonie musculaire congénitale qui s'améliore avec l'âge

Plus

- -Soit: un autre critère majeur
- -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 collagène. 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 réséquençage 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 et la myopathie de Bethlem liées au collagène VI, doivent être envisagés.

## EDS parodontale (pEDS)

- Héritage

Autosomique dominant

- Critères majeurs

- -Parodontite sévère et intraitable à début 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, cicatrices anormales (larges ou atrophiques)
- -Augmentation du taux d'infections
- -Hernies
- -Caractéristiques du visage Marfanoid
- -Acrogeria
- -Vascularisation proéminente

- Critères minimaux évocateurs de PEDS:

- -Critère majeur (1): parodontite sévère et insoluble 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

Le pEDS est causé 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 cet effort. 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 Ehlers – Danlos Society. Fransiska Malfait est Senior Clinical Investigator au Fund for Scientific Research Flanders.

## RÉFÉRENCES

- Atzinger CL , Meyer RA , Khoury PR , Gao Z , Tinkle BT . 2011 . Évaluation transversale et longitudinale de la dilatation de la racine aortique et des anomalies valvulaires dans le syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile et classique . *J Pediatr* **158** : 826 - 830 e821.

[Crossref](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

---

- Baumann M , Giunta C , Krabichler B , Ruschendorf F , Zoppi N , Colombi M , Bittner RE , Quijano - Roy S , Muntoni F , Cirak S , Schreiber G , Zou Y , Hu Y , Romero NB , Carlier RY , Amberger A , Deutschmann A , Straub V , Rohrbach M , Steinmann B , Rostasy K , Karall D , Bonnemann CG , Zschocke J , Fauth C . 2012 . Les mutations de FKBP14 provoquent une variante du syndrome d'Ehlers-Danlos avec cyphoscoliose progressive, myopathie et perte auditive . *Je suis J Hum Genet* **90** : 201 - 216 .

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 
- Beighton P , de Paepe A , Danks D , Finidori G , Gedde-Dahl T , Goodman R , Hall JG , Hollister DW , Horton W , McKusick VA , et al. 1988 . Nosologie internationale des troubles héréditaires du tissu conjonctif, Berlin, 1986 . *Am J Med Genet* **29** : 581 - 594 .

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

---

- Beighton P , De Paepe A , Steinmann B , Tsipouras P , Wenstrup RJ . 1998 . Syndromes d'Ehlers-Danlos: nosologie révisée, villefranche, 1997. Fondation nationale ehlers-Danlos (États-Unis) et groupe de soutien ehlers-Danlos (Royaume-Uni) . *Am J Med Genet* **77** : 31 - 37 .

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

---

- Camerota F , Castori M , Celletti C , Colotto M , Amato S , Colella A , Curione M , Danese C . 2014 . Anomalies de la fréquence cardiaque, de la conduction et de l'échographie chez les adultes atteints d'un syndrome d'hypermobilité articulaire / syndrome d'Ehlers-Danlos, de type hypermobilité . *Clin Rheumatol* **33** : 981 - 987 .

[Crossref](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

---

- Dolan AL , Mishra MB , Chambers JB , Grahame R . 1997 . Etude clinique et échocardiographique du syndrome d'Ehlers-Danlos . *Br J Rheumatol* **36** : 459 - 462 .

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

---

- Giunta C , Elcioglu NH , Albrecht B , Eich G , Chambaz C , Janecke AR , Yeowell H , Weis M , Eyre DR , Kraenzlin M , Steinmann B . 2008 . Forme dysplasique spondylocheiro du syndrome d'Ehlers-Danlos - Entité autosomique-récessive causée par des mutations dans le gène transporteur du zinc SLC39A13 . *Am J Hum Genet* **82** : 1290 - 1305 .

---

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

---

- Hakim AJ , Grahame R . 2003 . Un questionnaire simple pour détecter l'hypermobilité: un complément à l'évaluation des patients souffrant de douleurs musculo-squelettiques diffuses . *Int J Clin Pract* **57** : 163 - 166 .
- 

[CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

---

- Hautala T , Heikkinen J , Kivirikko KI , Myllyla R . 1993 . Une grande duplication dans le gène de la lysyl hydroxylase explique le variant de type VI du syndrome d'Ehlers-Danlos chez deux frères et sœurs . *Génomique* **15** : 399 - 404 .
- 

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

---

- Kahana M , Feinstein A , Tabachnic E , Schewach-Millet M , Engelberg S . 1987 . Papules pédales piézo-gènes douloureuses chez les patients atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos . *J Am Acad Dermatol* **17** : 205 - 209 .
- 

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

---

- Kozaoglu E , Coskun Benlidayi I , Akilli R , Tasal A . 2016 . Existe-t-il un lien entre l'hypermobilité articulaire et le prolapsus de la valve mitrale chez les patients atteints du syndrome de fibromyalgie ? *Clin Rheumatol* **35** : 1041 - 1044 .
- 

[Crossref](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 
- Malfait F , Symoens S , Coucke P , Nunes L , De Almeida S , De Paepe A . 2006 . L'absence totale de la chaîne alpha2 (I) du collagène de type I provoque une forme rare de syndrome d'Ehlers-Danlos avec hypermobilité et propension aux problèmes valvulaires cardiaques . *J Med Genet* **43** : e36 .
- 

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

---

- Malfait F , Symoens S , De Backer J , Hermanns-Le T , Sakalihan N , Lapiere CM , Coucke P , De Paepe A . 2007a . Trois substitutions d'arginine en cystéine 4 dans la chaîne pro-alpha (I) -collagène provoquent un syndrome d'Ehlers-Danlos avec une propension à la rupture artérielle au début de l'âge adulte . *Human Mutation* **28** : 387 - 395 .
- 

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

---

- Malfait F , Symoens S , De Backer J , Hermanns-Le T , Sakalihan N , Lapiere CM , Coucke P , De Paepe A . 2007b . Trois substitutions de l'arginine à la cystéine dans la chaîne pro-alpha (I) -collagène provoquent le syndrome d'Ehlers-Danlos avec une propension à la rupture artérielle au début de l'âge adulte . *Hum Mutat* **28** : 387 - 395 .
- 

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

---

- McDonnell NB , Gorman BL , Mandel KW , Schurman SH , Assanah-Carroll A , Mayer SA , Najjar SS , Francomano CA . 2006 . Résultats échocardiographiques dans les syndromes d'Ehlers-Danlos classiques et hypermobiles . *Am J Med Genet A* **140A** : 129 - 136 .
- 

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

---

- McKay MJ , Baldwin JN , Ferreira P , Simic M , Vanicek N , Hiller CE , Nightingale EJ , Moloney NA , Quinlan KG , Pourkazemi F , Sman AD , Nicholson LL , Mousavi SJ , Rose K , Raymond J , Mackey MG , Chard A , Hubscher M , Wegener C , Fong Yan A , Refshauge

KM , Burns J , Normes du projet C . 2016 . Projet 1000 Normes: Protocole d'une étude transversale cataloguant les variations humaines . *Physiothérapie* **102** : 50 - 56 .

---

[Crossref](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

---

- Mulvey MR , Macfarlane GJ , Beasley M , Symmons DP , Lovell K , Keeley P , Woby S , McBeth J . 2013 . Association modeste de l'hypermobilité articulaire avec la douleur musculo-squelettique invalidante et limitante: résultats d'une enquête à grande échelle en population générale . *Arthritis Care Res (Hoboken)* **65** : 1325 - 1333 .
- 

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

---

- Poppe H , Hamm H . 2013 . Papules piézogènes dans le syndrome d'Ehlers-Danlos . *J Pediatr* **163** : 1788 .
- 

[Crossref](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

---

- Pyeritz RE , Loeys B . 2012 . Le 8e symposium international de recherche sur le syndrome de Marfan et les conditions associées . *Am J Med Genet A* **158A** : 42 - 49 .
- 

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

---

- Remvig L , Duhn PH , Ullman S , Kobayasi T , Hansen B , Juul Kristensen-B , Jurvelin JS , Arokoski J . 2009 . Extensibilité et cohérence cutanées chez les patients atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos et du syndrome d'hypermobilité articulaire bénigne . *Scand J Rheumatol* **38** : 227 - 230 .
- 

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 
- Remvig L , Jensen DV , Ward RC . 2007 . Les critères diagnostiques de l'hypermobilité articulaire générale et du syndrome d'hypermobilité articulaire bénigne sont-ils basés sur des tests reproductibles et valides? Une revue de la littérature . *J Rheumatol* **34** : 798 - 803 .
- 

[PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

---

- Ritelli M , Dordoni C , Venturini M , Chiarelli N , Quinzani S , Traversa M , Zoppi N , Vascellaro A , Wischmeijer A , Manfredini E , Garavelli L , Calzavara-Pinton P , Colombi M . 2013 . Caractérisation clinique et moléculaire de 40 patients atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos classique: identification de 18 nouvelles mutations COL5A1 et 2 COL5A2 . *Orphanet J Rare Dis* **8** : 58 .
- 

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

---

- Rohrbach MSH , Porter LF , Burkitt-Wright EM , Bürer C , Janecke A , Bakshi M , Sillence D , Al-Hussain H , Baumgartner M , Steinmann B , noir GC , Manson FD , Giunta C . 2013 . ZNF469 fréquemment muté dans le syndrome de la cornée fragile (BCS) est un gène d'exon unique régulant éventuellement l'expression de plusieurs composants de la matrice extracellulaire . *Mol Genet Metab* **109** : 289 - 295.
- 

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

---

- Schalkwijk J , Zweers MC , Steijlen PM , Dean WB , Taylor G , van Vlijmen IM , van Haren B , Miller WL , Bristow J . 2001 . Forme récessive du syndrome d'Ehlers-Danlos causée par un déficit en ténascine-X . *N Engl J Med* **345** : 1167 - 1175 .
- 

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

---

- Schwarze U , Hata R , McKusick VA , Shinkai H , Hoyme HE , Pyeritz RE , Byers PH . 2004 . La forme valvulaire cardiaque autosomique récessive rare du syndrome d'Ehlers-Danlos résulte de mutations dans le gène COL1A2 qui activent la voie de désintégration de l'ARN induite par le non-sens . *Am J Hum Genet* **74** : 917 - 930 .

---

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

---

- Smits-Engelsman B , Klerks M , Kirby A . 2011 . Score Beighton: une mesure valide de l'hypermobilité généralisée chez les enfants . *J Pediatr* **158** : 119 - 123 123 e111-114.
- 

[Crossref](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

---

- Soucie JM , Wang C , Forsyth A , Funk S , Denny M , Roach KE , Boone D , Centre de traitement de l'hémophilie N. 2011 . Gamme de mesures de mouvement: valeurs de référence et base de données pour les études de comparaison . *Hémophilie* **17** : 500 - 507 .
- 

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

---

- Symoens S , Syx D , Malfait F , Callewaert B , De Backer J , vanAkker O , Coucke P , De Paepe A . 2012 . Une analyse moléculaire complète met en évidence des mutations de collagène de type V chez plus de 90% des patients atteints d'EDS classique et permet d'affiner les critères de diagnostic . *Hum Mutat* **33** : 1485 - 1493 .
- 

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

---

- Talhaoui I , Bui C , Oriol R , Mulliert G , Gulberti S , Netter P , Coughtrie MW , Ouzzine M , Fournel-Gigleux S . 2010 . Identification des résidus fonctionnels clés dans le site actif de la {bêta} 1, 4-galactosyltransférase 7 humaine: une enzyme majeure de la voie de synthèse des glycosaminoglycanes . *J Biol Chem* **285** : 37342 - 37358 .
- 

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 
- Weerakkody RA , Vandrovcova J , Kanonidou C , Mueller M , Gampawar P , Ibrahim Y , Norsworthy P , Biggs J , Abdullah A , Ross D , Black HA , Ferguson D , Cheshire NJ , Kazkaz H , Grahame R , Ghali N , Vandersteen A , Pape FM , Aitman TJ . 2016 . Le séquençage ciblé de nouvelle génération permet d'établir de nouveaux diagnostics moléculaires et d'étendre la relation génotype-phénotype dans le syndrome d'Ehlers-Danlos . *Genet Med* **18** : 1119 - 1127 .
- 

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

---

- Zoppi N , Chiarelli N , Cinquina V , Ritelli M , Colombi M . 2015 . Une carence en GLUT10 entraîne un stress oxydatif et une signalisation TGFbeta médiée par l'intégrine alphavbeta3 non canonique associée à un désordre de la matrice extracellulaire dans les fibroblastes cutanés du syndrome de tortuosité artérielle . *Hum Mol Genet* **24** : 6769 - 6787 .
- 

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

---

- Zou Y , Zwolanek D , Izu Y , Gandhi S , Schreiber G , Brockmann K , Devoto M , Tian Z , Hu Y , Veit G , Meier M , Stetefeld J , Hicks D , Straub V , Voermans NC , Birk DE , Barton ER , Koch M , Bonnemann CG 2014 . Les mutations récessives et dominantes de COL12A1 provoquent un nouveau syndrome de chevauchement EDS / myopathie chez l'homme et la souris . *Hum Mol Genet* **23** : 2339 - 2352
- 

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

---

## Citant la littérature

**Nombre de fois cité selon CrossRef: 375**

---

- Gregory P. Guyton, CORR Insights®, Orthopédie clinique et recherche connexe, 10.1097 / CORR.0000000000001047, **478**, 2, (378-380), (2020).

[Crossref](#)

- 
- Takashi Kitagawa, Nobumasa Matsui, Dai Nakaizumi, Programme de rééducation structurée pour l'instabilité multidirectionnelle de l'épaule chez un patient atteint du syndrome d'Ehlers-Danlos, *Rapports de cas en orthopédie*, 10.1155 / 2020/8507929, **2020**, (1-4), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Lael M. Yonker, Megan H.Hawley, Peter P. Moschovis, Mengdi Lu, T.Bernard Kinane, Reconnaître les maladies génétiques: un aspect clé des soins pulmonaires pédiatriques, *Pediatric Pulmonology*, 10.1002 / ppul.24706, **55**, 7, (1794 -1809), (2020).
- 

[Bibliothèque en ligne Wiley](#)

---

- Behnam Liaghat, Søren T. Skou, Uffe Jørgensen, Jens Sondergaard, Karen Søgaard, Birgit Juul-Kristensen, Exercice de renforcement de l'épaule lourde chez les personnes atteintes de troubles du spectre d'hypermobilité (HSD) et de symptômes d'épaule de longue durée: une étude de faisabilité, études pilotes et de faisabilité, 10.1186 / s40814-020-00632-y, **6**, 1, (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Robert S. Pierce, Martin L. Tanaka, Candace Ireton, Zachary Church, David Hudson, Design of a Novel Head Support for People With Hypermobility-Type Ehlers – Danlos Syndrome, *Journal of Engineering and Science in Medical Diagnostics and Therapy*, 10.1115 / 1.4047650, **3**, 4, (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Peter Vadas, Juan Guzman, Laura McGillis, Nimish Mittal, Scott Walsh, Co-Segregation of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome, Hypermobility Ehlers-Danlos Syndrome and Mast Cell Activation Syndrome, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 10.1016 / j.anai.2020.08 .015, (2020).
- 

[Crossref](#)

- 
- Andrew Homere, Ioanna K Bolia, Tristan Juhan, Alexander E Weber, George F Hatch, Prise en charge chirurgicale de l'instabilité de l'épaule et du genou chez les patients atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos: syndrome d'hypermobilité articulaire, cliniques de chirurgie orthopédique, 10.4055 / cios20103, **12** , 3, (279), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Jenny M. Dorich, Kevin J.Little , laxité multiligamentaire, thérapie pédiatrique de la main, 10.1016 / B978-0-323-53091-0.00016-6, (221-227), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Chao-Kai Hsu, Hsing-San Yang, John A. McGrath, Génétique des cicatrices et chéloïdes, Gestion totale des cicatrices, 10.1007 / 978-981-32-9791-3, (47-53), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Yeong Yeh Lee, Mohammad Majharul Haque, Rona Marie Lawenko, Amol Sharma, Troubles systémiques qui affectent la motilité gastro-intestinale, Neurogastroentérologie et motilité clinique et fondamentale, 10.1016 / B978-0-12-813037-7.00043-1, (601-618), ( 2020).
- 

[Crossref](#)

---

- A. Hakimi, C. Bergoin, A. De Jesus, D. Deparcy, O. Florea, A. Hoorelbecque, P. Ramon, P. Mucci, Prise en charge en centre de réhabilitation respiratoire du syndrome d'Ehlers – Danlos: étude rétrospective, Revue des Maladies Respiratoires Actualités, 10.1016 / j.rmra.2019.11.546, **12** , 1, (244-245), (2020).
- 

[Crossref](#)

- 
- Megan H. Hawley, Peter P. Moschovis, T. Bernard Kinane, Lael M. Yonker, Maladie pulmonaire génétique pédiatrique, Imagerie en pneumologie pédiatrique, 10.1007 / 978-3-030-23979-4, (199-210), (2020 ).
- 

[Crossref](#)

---

- Hippolyte Chapuis, Arnaud Peyrolade, Ahmed Féki, François Clauss, Fabien Bornert, Traitement chirurgical-orthodontique chez les patients atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos: rapport de deux cas familiaux, Journal of Oral Medicine and Oral Surgery, 10.1051 / mbcb / 2019030, **26** , 1, (5), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Mary Beth Palko Dinulos, Stephanie E. Vallee, The Impact of Direct-to-Consumer Genetic Testing on Patient and Provider, Clinics in Laboratory Medicine, 10.1016 / j.cl.2019.11.003, (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Aurelia Ilgunas, Anders Wänman, Maria Strömbäck, `` Je craquais plus que tout le monde ``: les expériences de vie quotidienne des jeunes adultes en matière d'hypermobilité et de troubles de la mâchoire, European Journal of Oral Sciences, 10.1111 / eos.12675, **128** , 1, (74- 80), (2020).
- 

[Bibliothèque en ligne Wiley](#)

---

- Amanda J. Miller, Lauren E. Stiles, Timothy Sheehan, Rebecca Bascom, Howard P. Levy, Clair A. Francomano, Amy C. Arnold, Prevalence of hypermobile Ehlers-Danlos syndrome in postural orthostatic tachycardia syndrome, Autonomic Neuroscience, 10.1016 / j .autneu.2020.102637, **224** , (102637), (2020).
- 

[Crossref](#)

- 
- Shea Palmer, Samuel Macconnell, Alison Willmore, Ability of the Bristol Impact of Hypermobility questionnaire to discriming between people with and without Joint Hypermobility Syndrome: a known-group valid study, Musculoskeletal Care, 10.1002 / msc.1436, **18**, 1, (29 -36), (2020).
- 

[Bibliothèque en ligne Wiley](#)

---

- Yoshihiro Ishikawa, Nobuyo Mizuno, Paul Holden, Pei Jin Lim, Douglas B.Gould, Marianne Rohrbach, Cecilia Giunta, Hans Peter Bächinger, La nouvelle mutation faux-sens Met48Lys dans FKBP22 change sa structure et ses fonctions, Rapports scientifiques, 10.1038 / s41598-019- 57374-y, **10**, 1, (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Anita Louie, Catherine Meyerle, Clair Francomano, Divya Srikumaran, Farhan Merali, Jefferson J.Doyle, Kraig Bower, Lara Bloom, Michael V.Boland, Nicholas Mahoney, Yassine Daoud, Eric L. Singman, Survey of Ehlers – Danlos Patients 'ophthalmic expériences de chirurgie, génétique moléculaire et médecine génomique, 10.1002 / mgg3.1155, **8**, 4, (2020).
- 

[Bibliothèque en ligne Wiley](#)

---

- Najla Alsiri, Mary Cramp, Sue Barnett, Shea Palmer, Gait biomechanics in joint hypermobility syndrome: a spatiotemporal, cinematic and cinetic analysis, Musculoskeletal Care, 10.1002 / msc.1461, **18**, 3, (301-314), (2020).
- 

[Bibliothèque en ligne Wiley](#)

---

- Farah Zarka, Charles Veillette, Jean-Paul Makhzoum, A Review of Primary Vasculitis Mimickers Based on the Chapel Hill Consensus Classification, International Journal of Rheumatology, 10.1155 / 2020/8392542, **2020**, (1-11), (2020).
- 

[Crossref](#)

- 
- Sandy Ayoub, Neeti Ghali, Chloe Angwin, Duncan Baker, Stella Baffini, Angela F.Brady, Maria Luisa Giovannucci Uzielli, Cecilia Giunta, Diana S.Johnson , Tomoki Kosho, Katherine Neas, F.Michael Pope, Frank Rutsch, Gloria Scarselli, Glenda Sobey, Anthony Vandersteen, Fleur S.Dijk, Caractéristiques cliniques, résultats moléculaires et prise en charge de 12 personnes atteintes de l'arthrochaliasie rare du syndrome d'Ehlers-Danlos, American Journal of Medical Genetics Part A, 10.1002 / ajmg.a.61523, **182** , 5 , (994-1007), (2020).
- 

[Bibliothèque en ligne Wiley](#)

---

- Nadine G.Andersson, Maria Rossing, Marcus Fager Ferrari, Migle Gabrielaite, Eva Leinøe, Rolf Ljung, Annika Mårtensson, Eva Norström, Eva Zetterberg, Dépistage génétique des enfants suspectés de troubles héréditaires de la coagulation, hémophilie, 10.1111 / hae.13948, **26** , 2, (314-324), (2020).
- 

[Bibliothèque en ligne Wiley](#)

---

- Hirotaka Miyashita, Charit Taneja, Lubna Munshi, Se-Min Kim, Troubles génétiques du squelette chez l'homme, Module de référence en sciences biomédicales, 10.1016 / B978-0-12-801238-3.62242-0, (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Jürgen Brinckmann, Troubles héréditaires du collagène et des fibres élastiques, Dermatologie de Braun-Falco, 10.1007 / 978-3-662-58713-3, (1-16), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Charlotte K. Lautrup, Keng W. Teik, Ai Unzaki, Shuji Mizumoto, Delfien Syx, Heng H. Sin, Irene K. Nielsen, Sara Markholt, Shuhei Yamada, Fransiska Malfait, Naomichi Matsumoto, Noriko Miyake, Tomoki Kosho, Delineation of musculocontractural Syndrome d'Ehlers-Danlos causé par un déficit en dermatane sulfate épimérase, Génétique moléculaire et médecine génomique, 10.1002 / mgg3.1197, **8** , 5, (2020).

---

[Bibliothèque en ligne Wiley](#)

---

- Farouk Olubajo, Chandrasekaran Kaliaperumal, Kishor A. Choudhari, Vascular Ehlers-Danlos Syndrome: Literature Review and Surgical Management of Intracranial Vascular Complications, *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 10.1016 / j.clineuro.2020.105775, (105775), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Martin Glans, Mats B.Humble, Marie Elwin, Susanne Bejerot, Hypermobilité articulaire auto-évaluée: le questionnaire en cinq parties évalué dans une population adulte suédoise non clinique, *BMC Musculoskeletal Disorders*, 10.1186 / s12891-020-3067-1, **21** , 1, (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Erin Miller, John M. Grosel, A review of Ehlers-Danlos syndrome, *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 10.1097 / 01.JAA.0000657160.48246.91, **33** , 4, (23-28), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Ching Y. Lam, Olafur S.Palsson, William E. Whitehead, Ami D.Sperber , Hans Tornblom, Magnus Simren, Imran Aziz, Rome IV Troubles gastro-intestinaux fonctionnels et troubles de la santé chez les sujets atteints de troubles du spectre d'hypermobilité ou de syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile, *Gastroentérologie clinique et hépatologie*, 10.1016 / j.cgh.2020.02.034, (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Emiko Okuda-Ashitaka, Yuka Kakuchi , Hiroaki Kakumoto, Shota Yamanishi, Hiroki Kamada, Takafumi Yoshidu, Satoshi Matsukawa, Naoya Ogura, Sadahito Uto, Toshiaki Minami, Seiji Ito, Ken-ichi Matsumoto, allodynie mécanique chez la souris associée à la ténascinie avec syndrome d'Ehlers-Danlos, *Scientific Reports*, 10.1038 / s41598-020-63499-2, **10** , 1, (2020).

---

[Crossref](#)

---

- David R. Murdock, Harry C.Dietz, Gretchen MacCarrick, Troubles héréditaires du tissu conjonctif, Handbook of Clinical Adult Genetics and Genomics, 10.1016 / B978-0-12-817344-2.00010-1, (127-145), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Veronica Vuong, Abdullah Mosabbir, Denise Paneduro, Larry Picard, Hanna Faghfoury, Michael Evans, Allan Gordon, Lee Bartel, Effects of Rhythmic Sensory Stimulation on Ehlers – Danlos Syndrome: A Pilot Study, Pain Research and Management, 10.1155 / 2020/3586767, **2020** , (1-10), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- S. Ottaviani, Síndromes de hipermovilidad articular, EMC - Aparato locomotrice, 10.1016 / S1286-935X (20) 43757-8, **53** , 2, (1-7), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Grant C.Hopping, Anisha N.Somani, Uma Vaidyanathan, Harry Liu, James R. Barnes, Yasmyne C.Ronquillo, Phillip C.Hoopes, Majid Moshirfar, Régression myopique et dégénérescence récurrente des nodules de Salzmann après la kératomileusie in situ au laser dans le syndrome d'Ehlers Danlos , American Journal of Ophthalmology Case Reports, 10.1016 / j.ajoc.2020.100729, (100729), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Nathan J.Rudin, The Hypermobile Patient, Guide to the Inpatient Pain Consult, 10.1007 / 978-3-030-40449-9, (407-413), (2020).

---

[Crossref](#)

---

- Marco Castori, Hypermobilité articulaire chez les enfants: un signe négligé nécessitant plus d'attention, *Minerva Pediatrica*, 10.23736 / S0026-4946.20.05766-7, **72**, 2, (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Tingting Wan, Jinyan Ye, Peiliang Wu, Mengshi Cheng, Baihong Jiang, Hailong Wang, Jianmin Li, Jun Ma, Liangxing Wang, Xiaoying Huang, pneumothorax récurrent et lésions cavitaires intrapulmonaires chez un patient de sexe masculin atteint du syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire et un nouveau faux-sens mutation dans le gène COL3A1: un rapport de cas, *BMC Pulmonary Medicine*, 10.1186 / s12890-020-1164-4, **20**, 1, (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Vadood Javadi Parvaneh, Shadialsadat Modaress, Ghazal Zahed, Khosro Rahmani, Reza Shiari, Prévalence de l'hypermobilité articulaire généralisée chez les enfants souffrant de troubles anxieux, *BMC Musculoskeletal Disorders*, 10.1186 / s12891-020-03377-0, **21**, 1, (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Majd Marrache, Peter H.Byers, Paul D. Sponseller, Conditions orthopédiques associées aux anévrismes, *JBJS Reviews*, 10.2106 / JBJS.RVW.19.00122, **8**, 6, (e0122-e0122), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Myron Yanoff, Joseph W.Sassani, Système de drainage cutané et lacrymal, pathologie oculaire, 10.1016 / B978-0-323-54755-0.00006-1, (163-233.e10), (2020).

---

[Crossref](#)

- 
- Ryo Wakabayashi, Satoshi Tanaka, Keiko Tsuchiyama, Katsumi Yamamoto, Yuki Maruyama, Kaori Numata, Mikito Kawamata, Anesthetic management of a patient with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome undergoing scoliosis Surgery, JA Clinical Reports, 10.1186 / s40981-020-00352-5, **6** , 1, (2020).

---

[Crossref](#)

- 
- Huanglin Shen, Wenyu Xie, Mengqi Zhao, Zhi Su, Xintai Su, Zhang Lin, Préparation de graphène - comme des composites de carbone (GCC) par la méthode Hummers utilisant des cendres volantes comme source de carbone et son élimination du plomb des eaux usées, ChemistrySelect, 10.1002 / slct .201904947, **5** , 22, (6828-6833), (2020).

---

[Bibliothèque en ligne Wiley](#)

- 
- Ömer Aydın, Veysel S. Hançer, A Novel **COL3A1** c.2644G> T; p. (Gly882Cys) Variant dans une famille turque avec syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, syndrome moléculaire, 10.1159 / 000506585, **11** , 2, (110-114), (2020).

---

[Crossref](#)

- 
- Prateek Hongal, AkshayB Kalavant, Trivial trauma causant un grand hématome intramusculaire chez un enfant atteint du syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire non diagnostiqué, Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons, 10.4103 / jiaps.JIAPS\_147\_19, **25** , 4, (259), (2020).

---

[Crossref](#)

- 
- Natalia I. Dmitrieva, Avram D. Walts, Dai Phuong Nguyen, Alex Grubb, Xue Zhang, Xujing Wang, Xianfeng Ping, Hui Jin, Zhen Yu, Zu-Xi Yu, Dan Yang, Robin Schwartzbeck, Clifton L. Dalgard, Beth A . Kozel, Mark D. Levin, Russell H. Knutsen, Delong Liu, Joshua D. Milner, Diego B. López, Michael P. O'Connell, Chyi-

Chia Richard Lee, Ian A. Myles, Amy P. Hsu, Alexandra F. Freeman, Steven M. Holland, Guibin Chen, Manfred Boehm, Angiogenèse altérée et métabolisme de la matrice extracellulaire dans le syndrome hyper-IgE autosomique dominant, *Journal of Clinical Investigation*, 10.1172 / JCI135490, (2020).

---

[Crossref](#)

---

- Maximilian Witte, Sören Jaspers, Horst Wenck, Michael Rübhausen, Frank Fischer, Méthode générale de classification des familles de fibres dans les matériaux renforcés de fibres: application aux images in vivo de la peau humaine, *Rapports scientifiques*, 10.1038 / s41598-020-67632-z **10** , 1, (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Marco Pappaccogli, Aleksander Prejbisz, Simina Ciurică, Rosa Maria Bruno, Anna Aniszczuk-Hybiak, Irene Bracalente, Tine De Backer, Frédéric Debiève, Philippe Delmotte, Silvia Di Monaco, Façal Jarraya, Daniel Gordin, Przemysław Kosiński, Abraham A. Kroon, Angela Kroon HEM Maas, Denise Marcon, Pietro Minuz, Enrique Montagud-Marrahi, Agnès Pasquet, Esteban Poch, Franco Rabbia, George S. Stergiou, Ilkka Tikkanen, Laurent Toubiana, Wouter Vinck, Ewa Warchoł-Celińska, Patricia Van der Niepen, Peter de Leeuw, Andrzej Januszewicz, Alexandre Persu, Complications liées à la grossesse chez les patients atteints de dysplasie fibromusculaire, d' hypertension, 10.1161 / HYPERTENSIONAHA.120.15349, **76** , 2, (545-553), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Neya Vishwanath, William J. Monis, Gwendolyn A. Hoffmann, Bhavana Ramachandran, Vincent DiGiacomo, Joyce Y. Wong, Michael L. Smith, Matthew D. Layne, les mécanismes de l' aorte carboxypeptidase comme la sécrétion de la protéine et l' identification d'une variante retenue associée intracellulaire avec le syndrome d'Ehlers-Danlos, *Journal of Biological Chemistry*, 10.1074 / jbc.RA120.013902, **295** , 28, (9725-9735), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Kerstin Ahlqvist, Elisabeth Krefting Bjelland, Ronnie Pingel, Angela Schlager, Lena Nilsson-Wikmar, Per Kristiansson, The Association of Self-Reported Generalized Joint Hypermobility with Pelvic Girdle Pain during Grossesse: a retrospective cohort study, *BMC Musculoskeletal Disorders*, 10.1186 / s12 020-03486-w, **21** , 1, (2020).

---

[Crossref](#)

---

- Carlos Bleise, Rene Viso, Ivan Lylyk, Jorge Chudyk, Pedro Lylyk, Anévrisme de l'artère carotide interne caverneuse: anévrisme de l'artère carotide caverneuse générant une compression de l'artère carotide interne chez une jeune femme atteinte du syndrome d'Ehlers-Danlos avec dissections segmentaires de la carotide et de la vertèbre Artères; Reconstruction complète de l'artère carotide interne avec cinq dispositifs d'embolisation en pipeline; Résolution complète de l'anévrisme et bon résultat clinique, The Aneurysm Casebook, 10.1007 / 978-3-319-77827-3, (95-106), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Adrien Hakimi, Cyrille Bergoin, Patrick Mucci, Immédiat et 6 semaines après les effets d'un programme de rééducation pour les patients de type hypermobile du syndrome d'Ehlers-Danlos: une étude rétrospective, American Journal of Medical Genetics Part A, 10.1002 / ajmg.a.61772, **182**, 10, (2263-2271), (2020).
- 

[Bibliothèque en ligne Wiley](#)

---

- J. Albuisson, A. Legrand, C. Billon, J.-M. Mazzella, M. Frank, S. Adham, X. Jeunemaitre, Les anévrismes et dissections héréditaires de l'aorte ascendante. Aspects physiopathologiques, cliniques, syndromologie et classification, Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 10.1016 / j.banm.2020.07.035, (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Fransiska Malfait, Marco Castori, Clair A. Francomano, Cecilia Giunta, Tomoki Kosho, Peter H. Byers, The Ehlers-Danlos syndromes, Nature Reviews Disease Primers, 10.1038 / s41572-020-0194-9, **6**, 1, (2020).
- 

[Crossref](#)

- 
- Marco Ritelli, Marina Venturini, Valeria Cinquina, Nicola Chiarelli, Marina Colombi, Manifestations multisystémiques dans une cohorte de 75 patients atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos classique: histoire naturelle et perspectives nosologiques, Orphanet Journal of Rare Diseases, 10.1186 / s13023-020-01470-0 , **15** , 1, (2020).

---

[Crossref](#)

- 
- Angela Schlager, Kerstin Ahlqvist, Ronnie Pingel, Lena Nilsson-Wikmar, Christina B.Olsson, Per Kristiansson, Validité du questionnaire autodéclaré en cinq parties comme évaluation de l'hypermobilité articulaire généralisée au début de la grossesse, BMC Musculoskeletal Disorders, 10.1186 / s12891 -020-03524-7, **21** , 1, (2020).

---

[Crossref](#)

- 
- Genevieve Moyer, Patricia Huguelet, Pamela Trapane, Syndromes d'hypermobilité dans les saignements menstruels abondants, hématologie chez l'adolescente, 10.1007 / 978-3-030-48446-0, (89-98), (2020).

---

[Crossref](#)

- 
- Merlin G Butler, Syndrome d'Ehlers-Danlos classique et transplantation cardiaque - Y a-t-il un lien ?, World Journal of Cardiology, 10.4330 / wjc.v12.i8.368, **12** , 8, (368-372), (2020).

---

[Crossref](#)

- 
- Laure Besson, Larissa Kalisch, Carolina Baeza-Velasco, Évaluation multidimensionnelle de la douleur des femmes atteintes du syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile: etude comparative avec la polyarthrite rhumatoïde, Kinésithérapie, la Revue, 10.1016 / j.kine.2020.05.004, **20** , 224-225, (3-8), (2020).

---

[Crossref](#)

- 
- Katrin Schönborn, Sebastian Willenborg, Jan-Niklas Schulz, Thomas Imhof, Sabine A. Eming, Fabio Quondamatteo, Jürgen Brinckmann, Anja Niehoff, Mats Paulsson, Manuel Koch, Beate Eckes, Thomas Krieg, Rôle du collagène XII dans l'homéostasie et la réparation cutanées, Matrix Biology, 10.1016 / j.matbio.2020.08.002, (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Marcel Hanisch, Moritz Blanck-Lubarsch, Lauren Bohner, Dominik Suwelack, Johannes Kleinheinz, Jeanette Köppe, Oral Conditions and Oral Health-Related Quality of Life of People with Ehlers-Danlos Syndromes (EDS): A Questionnaire-Based Cross-Sectional Study, Medicina, 10.3390 / medicina56090448, 56 , 9, (448), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Masashi Uehara, Hiroki Oba, Terue Hatakenaka, Shota Ikegami, Shugo Kuraishi, Takashi Takizawa, Ryo Munakata, Tetsuhiko Mimura, Tomomi Yamaguchi, Tomoki Kosho, Jun Takahashi, Fusion vertébrale postérieure pour les déformations rachidiennes sévères dans les syndromes d'observation musculocontractuelle détaillée a Novel Case and Review of 2 Reportsed Cas, World Neurosurgery, 10.1016 / j.wneu.2020.08.085, (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Barbara JM Mulder, Ingrid MBH van de Laar, Julie De Backer, , Cardiogenetics cliniques, 10.1007 / 978-3-030-45457-9\_19, (309), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Liz Sage, Melissa L. Russo, Peter H. Byers, John Demasi, Shaine A. Morris, Lauren N.Puryear, Daphne S.Fulton , Sherene Shalhub, Setting a research agenda for vasculaire Ehlers-Danlos syndrome using a patient and partholder engagement modèle, Journal of Vascular Surgery, 10.1016 / j.jvs.2019.12.043, (2020).
- 

[Crossref](#)

- 
- Marion Brisset, Corinne Metay, Robert-Yves Carlier, Carmen Badosa, Caterina Marques, Joost Schalkwijk, Ivonne vanVlijmen-Willems, Cecilia Jimenez-Mallebrera, Boris Keren, Valérie Jobic, Pascal Laforêt, Edoardo Malfatti, mutations bialléliques à Tenascin-X cause Classique -Comme le syndrome d'Ehlers-Danlos avec faiblesse musculaire lentement progressive, troubles neuromusculaires, 10.1016 / j.nmd.2020.09.002, (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Dr Sally Pezaro, Dr Gemma Pearce, Dr Emma Reinhold, Understanding hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and Hypermobility Spectrum Disorders in the context of childbilty: An international qualitative study, Midwifery, 10.1016 / j.midw.2020.102749, (102749), (2020) .
- 

[Crossref](#)

---

- Maurice Roeder, Sira Thiel, Frederic Baumann, Noriane A. Sievi, Marianne Rohrbach, Malcolm Kohler, Thomas Gaisl, Augmentation de l'indice d'augmentation chez les patients atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos, BMC Cardiovascular Disorders, 10.1186 / s12872-020-01684-x, **20** , 1, (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Delfien Syx, Rachel E. Miller, Alia M. Obeidat, Phuong B.Tran, Robin Vroman, Zoë Malfait, Richard J.Miller , Fransiska Malfait, Anne-Marie Malfait, Comportements liés à la douleur et innervation cutanée anormale dans un modèle murin de syndrome d'Ehlers-Danlos classique, douleur, 10.1097 / j.pain.0000000000001935, **161** , 10, (2274-2283), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Brad T.Tinkle, Hypermobilité articulaire symptomatique, Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 10.1016 / j.berh.2020.101508, (101508), (2020).
- 

[Crossref](#)

- 
- Young-Lim Shin, You Na Park, Mi-Ae Jang, A Rare Case of PLOD1 -Related Kyphoscoliotic Ehlers-Danlos Syndrome in a Korean Family Identified by Next Generation Sequencing, Journal of Korean Medical Science, 10.3346 / jkms.2020.35.e96, **35** , 10, (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Xiao Jing Wang, Mary Babameto, Dusica Babovic-Vuksanovic, Juan M. Bowen, Michael Camilleri, Audit des manifestations gastro-intestinales chez les patients atteints du syndrome de Loeys-Dietz et du syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, maladies digestives et sciences, 10.1007 / s10620-020-06265 - 8, (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Xishan Li, Guodong Chen, Traitement endovasculaire réussi de plusieurs anévrismes systémiques chez un patient atteint du syndrome vasculaire d'Ehlers – Danlos, Recherche clinique en cardiologie, 10.1007 / s00392-020-01646-5, (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Courtney Gensemer, Randall Burks, Steven Kautz, Daniel P. Judge, Mark Lavalley, Russell A. Norris, Syndromes hypermobiles d'Ehlers-Danlos: phénotypes complexes, diagnostics difficiles et causes mal comprises, Developmental Dynamics, 10.1002 / dvdy.220, **0** , 0, (2020).
- 

[Bibliothèque en ligne Wiley](#)

---

- Björn Bragée, Anastasios Michos, Brandon Drum, Mikael Fahlgren, Robert Szulkin, Bo C.Bertilson, Signs of Intracranial Hypertension, Hypermobility, and Craniocervical Obstructions in Patients With Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome, Frontiers in Neurology, 10.3389 / fneur.2020.00 **11** , (2020).
- 

[Crossref](#)

- 
- Jean - Michaël Mazzella, Salma Adham, Michael Frank, Anne Legrand, Khadija Lahlou - Laforêt, Xavier Jeunemaitre, Communication d'informations génétiques à des proches à risque lors du suivi multidisciplinaire du syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire dans une clinique de référence française, *Journal of Genetic Counseling*, 10.1002 / jgc4.1211, **0** , 0, (2020).
- 

[Bibliothèque en ligne Wiley](#)

---

- Amanda J. Miller, Jane R. Schubart, Timothy Sheehan, Rebecca Bascom, Clair A. Francomano, Élasticité artérielle dans les syndromes d'Ehlers-Danlos, *Gènes*, 10.3390 / genes11010055, **11** , 1, (55), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Thijs Van Meulenbroek, Ivan Huijnen, Nicole Stappers, Raoul Engelbert, Jeanine Verbunt, Hypermobilité articulaire généralisée et nocivité perçue chez les adolescents en bonne santé; impact sur la force musculaire, la performance motrice et le niveau d'activité physique, *Théorie et pratique de la physiothérapie*, 10.1080 / 09593985.2019.1709231, (1-10), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Shea Palmer, Elise Denner, Matthew Riglar, Holly Scannell, Sarah Webb, Georgina Young, Mesures quantitatives de la mécanique tissulaire pour détecter les troubles hypermobiles du syndrome d'Ehlers-Danlos et du syndrome d'hypermobilité: une revue systématique, *Rhumatologie clinique*, 10.1007 / s10067-020-04939- 2, (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- María Reina-Bueno, Carmen Vázquez-Bautista, Inmaculada C. Palomo-Toucedo, Gabriel Domínguez-Maldonado, José Manuel Castillo-López, Pedro V. Munuera-Martínez, Les orthèses plantaires sur mesure réduisent la douleur et la fatigue chez les patients atteints d'Ehlers-Danlos Syndrome. Une étude pilote, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10.3390 / ijerph17041359, **17** , 4, (1359), (2020).

---

[Crossref](#)

---

- Avrin Ghanaeian, Reza Soheilifard, Analyse comparative des propriétés viscoélastiques des protéines de type collagène par test de fluage virtuel, Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 10.1080 / 07391102.2020.1753578, (1-10), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Kenki Matsumoto, Stefan J.Marciniak, L'importance des facteurs génétiques dans la gestion du pneumothorax spontané, Current Pulmonology Reports, 10.1007 / s13665-020-00248-w, (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Leonard B.Weinstock, Laura A. Pace, Ali Rezaie, Lawrence B.Afrin, Gerhard J.Molderings, Mast Cell Activation Syndrome: A Primer for the Gastroenterologist, Digestive Diseases and Sciences, 10.1007 / s10620-020-06264-9, ( 2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Camille Kumps, Belinda Campos-Xavier, Yvonne Hilhorst-Hofstee, Carlo Marcelis, Marius Kraenzlin, Nicole Fleischer, Sheila Unger, Andrea Superti-Furga, Le trouble du tissu conjonctif associé à des variantes récessives dans le gène transporteur du zinc SLC39A13 (Spondylo-Dysplastic Ehlers– Syndrome de Danlos de type 3): perspectives de quatre nouveaux patients et suivi de deux cas originaux, gènes, 10,3390 / gènes11040420, **11**, 4, (420), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Julie Leganger, Siv Fonnes, ML Kulas Søbørg, Jacob Rosenberg, Jakob Burcharth, Les comorbidités les plus courantes chez les patients atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos: une étude de cohorte nationale de 15 ans, Disability and Rehabilitation, 10.1080 / 09638288.2020.1761890, ( 1-5), (2020).

---

[Crossref](#)

---

- Chloe Angwin, Angela F Brady, F Michael Pope, Anthony Vandersteen, Duncan Baker, Harveer Cheema, Glenda Sobey, Diana Johnson, Kate von Klemperer, Hanadi Kazkaz, Fleur van Dijk, Neeti Ghali, Complications artérielles dans le syndrome d'Ehlers-Danlos classique: a série de cas, Journal of Medical Genetics, 10.1136 / jmedgenet-2019-106689, (jmedgenet-2019-106689), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Marco Ritelli, Marina Colombi, Génétique moléculaire et pathogenèse du syndrome d'Ehlers-Danlos et des troubles du tissu conjonctif associés, gènes, 10,3390 / genes11050547, **11**, 5, (547), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Sharon L. Paige, Kirstie M. Lechich, Elif Seda Selamet Tierney, R. Thomas Collins, L'implication cardiaque dans le syndrome d'Ehlers – Danlos classique ou hypermobile est rare, Genetics in Medicine, 10.1038 / s41436-020-0856-8, (2020) .
- 

[Crossref](#)

---

- Claire Green, Neeti Ghali, Rhoda Akilapa, Chloe Angwin, Duncan Baker, Marion Bartlett, Jessica Bowen, Angela F.Brady , Joanna Brock, Erin Chamberlain, Harveer Cheema, Vivienne McConnell, Renarta Crookes, Hanadi Kazkaz, Diana Johnson, F. Michael Pope, Anthony Vandersteen, Glenda Sobey, Fleur S.van Dijk, syndrome d'Ehlers-Danlos de type classique: une description clinique de 20 personnes nouvellement identifiées présentant des signes de fragilité tissulaire, Genetics in Medicine, 10.1038 / s41436-020-0850-1, (2020).
- 

[Crossref](#)

- 
- Ivana Hanzlíková, Kim Hébert-Losier, Est-ce que l'hypermobilité généralisée asymptomatique et l'hyperextension du genou influencent la biomécanique de l'atterrissage des sauts?, *European Journal of Physiotherapy*, 10.1080 / 21679169.2020.1769721, (1-6), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Lorenzo Paolo Moramarco, Carlo Alberto Capodaglio, Pietro Quaretti, Nicola Cionfoli, Ilaria Fiorina, Eliana Disabella, Antonio Mauro D'agostino, Mario Urtis, Eloisa Arbustini, Thérapie endovasculaire multivaisseau pour le syndrome d'Ehlers-Danlos de type vasculaire non diagnostiqué. Embolisation percutanée par bobine transcathéter réussie d'un pseudo-anévrisme de l'artère hépatique avec stent des artères rénales et iliaques droites en situation d'urgence, *BJR | case reports*, 10.1259 / bjrcr.20200025, (20200025), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Peter Molander, Mehmed Novo, Andrea Hållstam, Monika Löfgren, Britt-Marie Stålnacke, Björn Gerdle, Ehlers – Danlos Syndrome and Hypermobility Syndrome Compared with Other Common Chronic Pain Diagnoses — A Study from the Swedish Quality Registry for Pain Rehabilitation, *Journal of Clinical Medicine* , 10.3390 / jcm9072143, **9** , 7, (2143), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Efrat Spiegel, Laura Nicholls-Dempsey, Nicholas Czuzoj-Shulman, Haim Arie Abenhaim, Pregnancy issues in women with Ehlers-Danlos Syndrome, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 10.1080 / 14767058.2020.1767574, (1-7), ( 2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Tim Rolvien, Uwe Kornak, Stephan J.Linke, Michael Amling, Ralf Oheim, Whole-Exome Sequencing Identifies Novel Compound Heterozygous ZNF469 Mutations in Two Brother with Mild Brittle Cornea Syndrome, *Calcified Tissue International*, 10.1007 / s00223-020-00721-3, (2020).

---

[Crossref](#)

---

- Shea Palmer, Indi Davey, Laura Oliver, Amara Preece, Laura Sowerby, Sophie House, L'efficacité des interventions conservatrices pour la gestion de l'hypermobilité syndromique: une revue systématique de la littérature, *Rhumatologie clinique*, 10.1007 / s10067-020-05284-0, (2020 ).
- 

[Crossref](#)

---

- Takuya Hirose, Shuji Mizumoto, Ayana Hashimoto, Yuki Takahashi, Takahiro Yoshizawa, Yuko Nitahara-Kasahara, Naoki Takahashi, juin Nakayama, Kazushige Takehana, Takashi Okada, Yoshihiro Nomura, Shuhei Yamada, Tomoki Kosho, Takafumi Watanabe, investigation systématique de la peau Chst14 - / - souris: Un modèle pour la fragilité cutanée dans le syndrome musculocontractural d'Ehlers – Danlos causé par les variants CHST14 (mcEDS-CHST14), *Glycobiology*, 10.1093 / glycob / cwaa058, (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Hans Michell, Prajna Chopra, Anant Bhave, Naiim Ali, William Parkinson, Joseph Shields, Geoffrey Scriver, Christopher Morris, Formation d'un kyste de l'air traumatique et hémopneumothorax consécutif lors d'une angiographie par tomодensitométrie chez un patient atteint du syndrome d'Ehlers-Danlos, *BJR | rapports de cas*, 10.1259 / bjrcr.20200082, (20200082), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Jeremy MD Nightingale, Peter Paine, John McLaughlin, Anton Emmanuel, Joanne E Martin, Simon Lal, La prise en charge des patients adultes atteints de dysmotilité intestinale grêle chronique sévère, *Gut*, 10.1136 / gutjnl-2020-321631, (gutjnl-2020-321631), (2020).
- 

[Crossref](#)

- 
- Niko Hensel, Hermann Brickwedde, Konstantinos Tsaknakis, Antonia Grages, Lena Braunschweig, Katja A Lüders, Heiko M Lorenz, Sebastian Lippross, Lisa M Walter, Frank Tavassol, Stefan Lienenklaus, Claudia Neunaber, Peter Claus, Anna K Hell, Altération du développement osseux avec une altération de la formation du cartilage précède les symptômes neuromusculaires dans l'atrophie musculaire spinale, Human Molecular Genetics, 10.1093 / hmg / ddaa145, (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Mohamed Sherif Sirajudeen, Mohamed Waly, Mazen Alqahtani, Msaad Alzhrani, Fahad Aldhafiri, Hariraja Muthusamy, Radhakrishnan Unnikrishnan, Rashmi Saibannavar, Wafa Alrubaia, Gopal Nambi, Hypermobilité commune généralisée chez les enfants d'âge scolaire, Arabie Saoudite , région de Majma peerj.9682, **8**, (e9682), (2020).
- 

[Crossref](#)

---

- Sini Skarp, Ji - Han Xia, Qin Zhang, Marika Löija, Alice Costantini, Lloyd W Ruddock, Outi Mäkitie, Gong - Hong Wei, Minna Männikkö, Exome Sequencing Reveals a Phenotype Modifying Variant in in Primary Osteoporosis With a Deletion, Journal of Bone and Mineral Research, 10.1002 / jbmr.4145, **0**, 0, (2020).
- 

[Bibliothèque en ligne Wiley](#)