



Publication Internationale Ehlers-Danlos- 2017

Ce document est traduit en français et publié par l'UNSED
Il est déposé en copyright, toute reproduction est interdite ®



U.N.S.E.D
Union Nationale des Syndromes d'Ehlers-Danlos
Agréée par le Ministère de la Santé
Reconnue d'intérêt général- Loi 1901

**« Rêver seul ne reste qu'un rêve. Rêver ensemble devient
la réalité » (John Lennon)**

ARTICLE

The 2017 International Classification of the Ehlers–Danlos Syndromes

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, HELEN COHEN, MARINA COLOMBI, SERWET DEMIRDAS, JULIE DE BACKER, ANNE DE PAEPE, SYLVIE FURNEL-GIGLEUX, MICHAEL FRANK, NEETI GHALI, CECILIA GIUNTA, RODNEY GRAHAME, ALAN HAKIM, XAVIER JEUNEMAITRE, DIANA JOHNSON, BIRGIT JUUL-KRISTENSEN, INES KAPFERER-SEEBACHER, HANADI KAZKAZ, TOMOKI KOSHO, MARK E. LAVALLEE, HOWARD LEVY, ROBERTO MENDOZA-LONDONO, MELANIE PEPIN, F. MICHAEL POPE, EYAL REINSTEIN, LEEMA ROBERT, MARIANNE ROHRBACH, LYNN SANDERS, GLENDA J. SOBEY, TIM VAN DAMME, ANTHONY VANDERSTEEN, CAROLINE VAN MOURIK, NICOL VOERMANS, NIGEL WHEELDON, JOHANNES ZSCHOCKE, AND BRAD TINKLE

The Ehlers–Danlos syndromes (EDS) are a clinically and genetically heterogeneous group of heritable connective tissue disorders (HCTDs) characterized by joint hypermobility, skin hyperextensibility, and tissue fragility. Over the past two decades, the Villefranche Nosology, which delineated six subtypes, has been widely used as the standard for clinical diagnosis of EDS. For most of these subtypes, mutations had been identified in collagen-encoding genes, or in genes encoding collagen-modifying enzymes. Since its publication in 1998, a whole spectrum of novel EDS subtypes has been described, and mutations have been identified in an array of novel genes. The International EDS Consortium proposes a revised EDS classification, which recognizes 13 subtypes. For each of the subtypes, we propose a set of clinical criteria that are suggestive for the diagnosis. However, in view of the vast genetic heterogeneity and phenotypic variability of the EDS subtypes, and the clinical overlap between EDS subtypes, but also with other HCTDs, the definite diagnosis of all EDS subtypes, except for the hypermobile type, relies on molecular confirmation with identification of (a) causative genetic variant(s). We also revised the clinical criteria for hypermobile EDS in order to allow for a better distinction from other joint hypermobility disorders. To satisfy research needs, we also propose a pathogenetic scheme, that regroups EDS subtypes for which the causative proteins function within the same pathway. We hope that the revised International EDS Classification will serve as a new standard for the diagnosis of EDS and will provide a framework for future research purposes. © 2017 Wiley Periodicals, Inc.

KEY WORDS: classification; Ehlers–Danlos syndromes; genetic basis; collagen

How to cite this article: Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, Bloom L, Bowen JM, Brady AF, Burrows NP, Castori M, Cohen H, Colombi M, Demirdas S, De Backer J, De Paepe A, Fournel-Gigleux S, Frank M, Ghali N, Giunta C, Grahame R, Hakim A, Jeunemaitre X, Johnson D, Juul-Kristensen B, Kapferer-Seebacher I, Kazkaz H, Kosho T, Lavallee ME, Levy H, Mendoza-Londono R, Pepin M, Pope FM, Reinstein E, Robert L, Rohrbach M, Sanders L, Sobey GJ, Van Damme T, Vandersteen A, van Mourik C, Voermans N, Wheelton N, Zschocke J, Tinkle B. 2017. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 175C:8–26.

L'American Journal of Medical Genetics publie de nouvelles recherches sur les syndromes d'Ehlers-Danlos La Société Ehlers-Danlos, qui représente un consortium international récemment constitué de plus de 90 experts sur les syndromes d'Ehlers-Danlos, publie le point culminant de deux ans d'examen ce mercredi 15 mars.

Cette publication clarifie les bases du diagnostic et met à jour les descriptions de plus d'une douzaine de différents types de syndromes d'Ehlers-Danlos.

Cet examen tant attendu met à jour les critères diagnostiques pour la première fois en 20 ans et fournit des directives de gestion et de soins.

Il introduit également les troubles du spectre de l'hypermobilité nouvellement décrits.

"Cette publication est une nouvelle donne pour la communauté Ehlers-Danlos", explique le Dr Clair Francomano, généticien et directeur du Centre de la Société Ehlers-Danlos pour la recherche EDS et les soins cliniques, et co-auteur de la publication.

"Jusqu'à maintenant, la recherche sur les syndromes d'Ehlers-Danlos a souffert d'un manque de coordination et une grande partie de celle-ci a été basée sur des critères diagnostiques dépassés et incomplets.

En outre, les soins cliniques pour ces patients ont été compromis parce que les médecins et les autres professionnels de la santé ne sont généralement pas familiers avec le large éventail de manifestations et de comorbidités qui peuvent être vus dans ces conditions. Il n'y a pas eu de lignes directrices normalisées pour les soins. Nous espérons que cette mise à jour aidera à éduquer la communauté des soins de santé et à promouvoir une meilleure connaissance et une meilleure compréhension des syndromes d'Ehlers-Danlos.

Lara Bloom, co-directrice générale de la Société Ehlers-Danlos et auteur de la publication, fait écho aux avantages attendus des nouvelles publications. "Un clinicien, qui a travaillé avec des personnes avec des syndromes d'Ehlers-Danlos depuis 1965, a désigné Ehlers-Danlos comme, 'le désordre le plus négligé dans la médecine moderne'.

Cet appel a résonné avec des patients qui, avec leurs médecins, ont lutté pour trouver des lignes directrices pour le diagnostic et les soins qui reflète la compréhension émergente de la forme sous laquelle Ehlers Danlos caché et les nombreuses manifestations qui peuvent sembler sans rapport.

Ce nouveau résumé fournit des conseils pour les familles de sorte que ni la géographie ni la spécialité détermine votre qualité de vie », a déclaré Lara Bloom, citant la difficulté de trouver des cliniciens compétents en dehors des grands pôles de recherche.

« Cet effort de collaboration internationale de cliniciens et de chercheurs dévoués a travaillé sans relâche pour cristalliser notre compréhension actuelle des syndromes d'Ehlers-Danlos de manière immédiatement applicable aux soins et fournir à la communauté médicale et les outils qu'ils attendent depuis longtemps.

Les syndromes d'Ehlers-Danlos sont une collection de maladies systémiques et héréditaires du tissu conjonctif affectant le collagène, la protéine la plus abondante du corps.

À l'exception du type hypermobile du syndrome d'Ehlers Danlos, chaque type est une entité distincte définie par des mutations dans un seul ou petit ensemble de gènes. Parmi les caractéristiques communes figurent l'hypermobilité articulaire, la fragilité de la peau, la douleur chronique et la fatigue. Des types plus graves, tels que le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, peuvent mettre la vie en danger, car les vaisseaux sanguins fragiles et les organes internes peuvent se rompre spontanément. Le plus grand défi pour le consortium était d'apporter clarté et spécificité à la définition clinique du syndrome d'Ehlers Danlos hypermobile et d'évaluer comment les caractéristiques de base étaient liées aux comorbidités qui pourraient nuire au chemin vers le diagnostic et le traitement. Cet effort est mis en évidence par les différents articles de la collection qui proposent des solutions constructives pour le présent et des voies pour une meilleure compréhension. La Société Ehlers-Danlos est une communauté mondiale de patients, de soignants, de professionnels de la santé et de supporters, dédiée à sauver et à améliorer la vie des personnes touchées par les syndromes d'Ehlers-Danlos et les troubles apparentés.

Introduction :

La nosologie sur les Syndromes d'Ehlers-Danlos n'avait pas été revue depuis les critères de Villefranche il y a 20 ans.

Sous l'impulsion de l'Ehlers-Danlos Society, plus de 90 spécialistes regroupant médecins, chercheurs et quelques associations de malades (dont UNSED, partenaire financier) venus des quatre coins du monde se sont regroupés en différents groupes de travail afin de remettre à jour la nosologie concernant les Syndromes d'Ehlers-Danlos.

Un Symposium organisé à New York en Mai 2016 a clôturé ces deux années de travail (UNSED était présent). Cela a permis de réviser les critères de diagnostics, et, d'établir les directives Elle a été ensuite présentée et examinée par leurs pairs* afin d'être validée.

U.N.S.E.D vous propose donc ce livret avec la version française validée et la version anglaise.

** Dans les disciplines scientifiques, l'évaluation par les pairs désigne l'activité collective des chercheurs qui jugent de façon critique les travaux d'autres chercheurs (leurs « pairs »). Pour les revues scientifiques, l'évaluation par les pairs est menée par des comités de lecture qui décident si le compte rendu d'un travail de recherche soumis pour publication est acceptable ou non.*

Classification Internationale de 2017 des Syndromes Ehlers Danlos

Fransiska Malfait, John Belmont, Britta Berglund, James Black, Lara Bloom, Jessica M. Bowen, Angela Brady, Nigel P. Burrows, Peter Byers, Marco Castori, Helen Cohen, Marina Colombi, Serwet Demirdas, Julie De Backer, Anne De Paepe, Sylvie Fournel-Gigleux, Michael Frank, Clair Francomano, Neeti Ghali, Cecilia Giunta, Rodney Grahame, Alan Hakim, Xavier Jeunemaitre, Diana Johnson, Birgit Juul-Kristensen, Hanadi Kazkaz, Tomoki Kosho, Mark E. Lavalley, Howard Levy, Roberto Mendoza-Londono, Ines Kapferer-Seebacher, Melanie Pepin, Michael Pope, Eyal Reinstein, Leema Robert, Marianne Rohrbach, Lynn Sanders, Glenda J. Sobey, Tim Van Damme, Anthony Vandersteen, Caroline van Mourik, , Nicol Voermans, Nigel Wheeldon, Johannes Zschocke, Brad Tinkle.*

*Correspondance à :

Fransiska Malfait
Centre de Génétique Médicale
Hôpital Universitaire de Gand
De Pintelaan 185
B-9000 Gand
Belgique
Téléphone : +32 9 3323603

Email: Fransiska.Malfait@Ugent.be

Résumé

Les syndromes d'Ehlers-Danlos (SED) sont un groupe cliniquement et génétiquement hétérogène de Maladies Héréditaires du Tissu Conjonctif (HCTDs) caractérisé 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 du SED.

Pour la plupart de ces sous-types, des mutations avaient été identifiées dans des gènes codant pour le collagène, ou dans des gènes codant pour des enzymes modifiant le collagène.

Depuis sa publication en 1998, un spectre complet de nouveaux sous-types SED a été décrit, et des mutations ont été identifiées dans un réseau de nouveaux gènes.

Le Consortium International du SED propose une classification révisée du SED, 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 du SED et du chevauchement clinique entre les sous-types du SED, mais aussi avec d'autres HCTDs, le diagnostic définitif de tous les sous-types du SED, à l'exception du type hypermobile, se base sur la confirmation moléculaire avec identification de variante(s) génétique(s) causale(s).

Nous avons également revu les critères cliniques pour le SED hypermobile révisé, afin de permettre une meilleure distinction avec d'autres troubles d'hypermobilité articulaire. Pour répondre aux besoins de la recherche, nous proposons également un schéma pathogénique, qui regroupe les sous-types du SED pour lesquels les protéines causales fonctionnent dans la même voie.

Nous espérons que la Classification internationale révisée du SED servira de nouvelle norme pour le diagnostic du SED et fournira un cadre pour les futures recherches.

Introduction

Les syndromes d'Ehlers-Danlos (SED) sont un groupe hétérogène de Troubles Héritaires du Tissu Conjonctif (THTC) caractérisé par une hypermobilité articulaire, une hyperextensibilité cutanée et une fragilité tissulaire.

L'hétérogénéité clinique et génétique de cette affection a longtemps été reconnue. La «Nosologie de Berlin» de 1988 a reconnu 11 sous-types, définis par des chiffres romains, fondés sur les découvertes cliniques et le 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 tissulaire et les ecchymoses, a toutefois conduit à une incertitude clinique, à une confusion diagnostique quant au type de SED et à l'inclusion de conditions phénotypiques semblables dans le diagnostic général.

En élucidant la base biochimique et moléculaire de bon nombre de ces types de SED, une classification révisée, la «Nosologie de Villefranche», a été publiée en 1998 [Beighton et al., 1998].

Cette classification a délimité six sous-types, pour lesquels des critères cliniques majeurs et mineurs ont été définis, et qui comprenaient la base biochimique et moléculaire, lorsqu'elle est connue. Les chiffres romains ont été remplacés par des noms descriptifs, qui retiennent les manifestations caractéristiques de chaque type. Une hypothèse sous-jacente était que la plupart, sinon la totalité, de ces types de SED étaient une conséquence des altérations des gènes de collagène fibrillaire ou des gènes codant pour les modificateurs de collagène.

Au cours des deux dernières décennies, la nosologie de Villefranche a servi son but et a été largement utilisée comme norme pour le diagnostic clinique du SED et pour la recherche clinique sur divers aspects de ces conditions.

Cependant, depuis sa publication, un spectre complet de nouveaux sous-types de SED a été décrit, et avec l'avènement des installations de séquençage dernière 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.

Ainsi, la classification de Villefranche montre son ancienneté. En outre, dans le manque persistant d'un défaut génétique, il y a un besoin urgent d'une meilleure définition clinique du SED de type hypermobile et sa définition parmi d'autres troubles d'hypermobilité.

Par conséquent, nous avons entrepris un examen complet de la littérature relative au SED et, sur la base de nos résultats, révisé la Classification du SED.

La Classification Internationale de 2017 pour les Syndromes d'Ehlers-Danlos

La nouvelle classification reconnaît 13 sous-types, comme indiqué au tableau 1. Après une discussion attentive sur le maintien d'une classification clinique par rapport à une classification génétique, nous proposons de maintenir une classification clinique dans laquelle les noms descriptifs établis sont conservés étant donné qu'ils sont généralement acceptés et largement utilisés dans la communauté médicale, scientifique et la communauté des patients.

Pour les nouveaux phénotypes de SED, nous proposons un nouveau descripteur qui retranscrit les manifestations caractéristiques du phénotype.

Nous avons inclus tous les phénotypes qui présentent les caractéristiques cliniques de base du SED, à savoir l'hypermobilité articulaire, l'hyperextensibilité de la peau et la fragilité des tissus.

En particulier, ces caractéristiques devraient distinguer le type hypermobile redéfini (SED hypermobile, SEDh) d'autres troubles d'hypermobilité articulaire (voir aussi «Cadre pour la classification de l'hypermobilité articulaire et des affections associées» par Castori et al, dans ce numéro).

Certains des phénotypes coïncident cliniquement avec d'autres THTC, tels que le «SED myopathique», qui est causé par des mutations hétérozygotes ou bialléliques dans COL12A1 (SEDm) et qui coïncident cliniquement avec la myopathie de Bethlem et le «SED spondylodysplastique» provoqué par les mutations bialléliques B3GALT6 -B3GALT6), qui coïncident cliniquement avec la dysplasie spondylo-épi-métaphysaire avec laxité articulaire de type I (SEMD-JL1).

Étant donné que plusieurs patients atteints de ces conditions sont cliniquement soupçonnés d'avoir une forme de SED, nous pensons que l'inclusion dans la classification du SED est justifiée.

C'est également le cas pour le syndrome de la cornée fragile. Nous n'avons pas retenu l'Hétérotopie Nodulaire Péri Ventriculaire liée à la filamine A (HNPV) avec des caractéristiques de SED dans la classification, car la majorité des patients présentent principalement un phénotype neurologique.

Une minorité de patients a des caractéristiques différentes des THTC, pouvant inclure des anévrismes potentiellement mortels, mais il n'y a pas suffisamment de données publiées pour différencier et pronostiquer une HNPV des SED avec HNPV.

Nous recommandons que l'ajout ou le retrait de ces conditions dans la classification du SED soit revu dans les années à venir, lorsque de plus amples renseignements seront disponibles.

Conformément à la Nosologie de Villefranche de 1997, nous proposons un ensemble de critères cliniques majeurs et mineurs pour chaque sous-type de SED.

- 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 à partir d'autres sous-types de SED et/ou d'autres THTC.
- Un critère mineur est un signe de moindre spécificité diagnostique, mais sa présence favorise le diagnostic.

Pour chacun des sous-types, nous avons défini des critères cliniques minimaux majeurs ± mineurs qui sont évocateurs pour le diagnostic d'un sous-type spécifique.

Cependant, compte tenu de la grande hétérogénéité génétique et de la variabilité phénotypique des sous-types de SED et du chevauchement clinique entre plusieurs de ces sous-types, mais aussi avec d'autres THTC, le diagnostic définitif repose sur la confirmation moléculaire avec identification de(s) variante(s) causale (s) dans le gène respectif.

Un diagnostic moléculaire est extrêmement important à des fins d'indication, car il permet de confirmer le diagnostic précis et donne des informations sur le profil de transmission héréditaire, le risque de récurrence et le pronostic, et il peut aider à la gestion.

De plus, elle permet la formation de cohortes homogènes à des fins de recherche et d'interventions thérapeutiques futures.

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

Les stratégies du diagnostic moléculaire devraient reposer sur les technologies NGS, qui offrent le potentiel pour le séquençage parallèle de gènes multiples. Le reséquençage ciblé d'un panel de gènes, par ex. COL5A1, COL5A2, COL1A1 et COL1A2, est une approche rapide et rentable pour le diagnostic moléculaire du SED génétiquement hétérogène.

Lorsqu'aucune mutation (ou en cas de maladie autosomique récessive, une seule mutation) est identifiée, cette approche doit être complétée par une stratégie de détection de Variante de Nombre de Copies (CNV) pour identifier de grandes suppressions ou duplications, par exemple l' Amplification Multiplex de Sondes dépendant d'une Ligation (MLPA), la qPCR (Réaction en Chaîne par Polymérase) ou l'analyse d'une série ciblée. Alternativement, ou dans une seconde phase, on peut utiliser des techniques de séquençage de l'exome complet (WES) ou de séquençage du génome complet (WGS) et d'ARN, l'analyse des données se focalisant initialement sur les gènes intéressants pour un sous-type de SED donné.

En l'absence de l'identification d'une mutation causale, cette approche permet d'étendre l'analyse à d'autres gènes dans le génome. Ceci est particulièrement intéressant vu le chevauchement clinique entre les sous-types de SED et avec d'autres THTC, et l'observation que dans une proportion importante de patients atteints du SED, aucune des variantes pathogènes n'est identifiée dans des gènes connus associés au SED.

L'interprétation des Variantes à Signification Incertaine (VUS), en particulier les variantes faux-sens, doit inclure une corrélation avec le phénotype clinique complet. Conformément aux lignes directrices de l'ACMG, les variantes qui sont soutenues par une évidence de pathogénicité (par exemple des scores élevés en silico, présence dans un domaine fonctionnellement actif) peuvent être considérées comme « pathogènes probables ».

Les études de ségrégation familiale peuvent aider à interpréter la pathogénicité de la variante, et pour certains gènes, des analyses de protéines ultrastructurales, biochimiques et/ou fonctionnelles sont disponibles, comme indiqué ci-dessous. Les individus hébergeant une 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 avant que ces tests supplémentaires soient terminés. À plus long terme, l'attribution de la pathogénicité sera probablement facilitée par les données provenant de projets de séquençage du génome à grande échelle chez les cohortes de patients et de témoins [Weerakkody et al., 2016].

Pour les patients qui remplissent l'ensemble des exigences cliniques minimales pour un sous-type de SED spécifique, mais (1) qui n'accèdent pas à la confirmation moléculaire, (2) dans laquelle une ou plusieurs VUS est/sont identifiée(s) dans l'un des gènes spécifiques du sous-type SED, ou (3) chez qui aucun des variants causatifs n'est identifié dans aucun des gènes spécifiques du sous-type de SED, un "diagnostic clinique provisoire" d'un sous-type de SED peut être effectué et les patients doivent être suivis cliniquement. Cependant, des diagnostics alternatifs et, par conséquent, des tests moléculaires étendus devraient être envisagés.

<Tableau 1>

Mécanismes pathogènes sous-jacents aux syndromes d'Ehlers-Danlos

Alors que la classification orientée clinique proposée vise à être conviviale pour le non spécialiste du SED, et offre aux patients touchés et aux membres de leur famille un diagnostic « descriptif » que lui ou elle peut identifier, une classification génétique fournit un meilleur cadre à des fins de recherche et pour le développement de futures stratégies de traitement.

Pour répondre aux besoins cliniques et de recherche, nous proposons, en plus de la classification clinique, un schéma pathogénique qui regroupe des sous-types de SED pour lesquels les protéines, codées par les gènes responsables, fonctionnent dans la même voie, et qui sont susceptibles d'avoir partagé des mécanismes pathogènes, sur la base des connaissances actuelles.

Un regroupement similaire de sous-types d'Ostéogénèse Imparfait (OI) par fonction génique a été proposé et est largement adapté en clinique et en recherche. Ce schéma comprend sept groupes fonctionnels :

Groupe A : troubles de la structure primaire du collagène et traitement du collagène

Groupe B : troubles du repliement du collagène et réticulation du collagène

Groupe C : troubles de la structure et de la fonction de la myomatrice

Groupe D : troubles de la biosynthèse des glycosaminoglycanes

Groupe E : troubles des voies intracellulaires

Groupe F : troubles de la voie du complément

Groupe G : formes non résolues de SED

<Tableau 2>

Classification du SED

SED classique (SEDC)

- *Patrimoine* : Autosomique dominant

- **Critères majeurs**
 1. Hyperextensibilité de la peau (note de bas de page 1 (FN1)) et cicatrices atrophiques (FN2)
 2. Hypermobilité articulaire généralisée (HAG) (FN3)

- **Critères mineurs**
 1. Ecchymoses fréquentes (FN4)
 2. Peau douce et pâteuse (FN5)
 3. Fragilité de la peau (ou déchirement traumatique)
 4. Pseudotumeurs des molluscoïdes (FN6)
 5. Sphéroïdes sous-cutanés (FN7)
 6. Hernie (ou ses antécédents)
 7. Plis épicanthiques (FN8)
 8. Complications de l'hypermobilité articulaire (par exemple, entorses, luxation/subluxation, douleur, pied plat flexible)
 9. Antécédents familiaux d'un parent de premier degré qui répond aux critères cliniques

- **Critères minimaux évocateurs du SEDc:**
 - Critère majeur (1) - hyperextensibilité de la peau et cicatrices atrophiques

Plus

 - Soit : Critère majeur (2) – HAG
 - Et/ou : au moins trois critères mineurs

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

• **Notes de bas de page**

1. L'extensibilité de la peau doit être mesurée en pinçant et en soulevant les couches cutanée et sous-cutanée de la peau sur la surface antérieure au milieu de l'avant-bras non dominant comme décrit dans Remvig et al. [Remvig et al., 2009]. La peau est hyperextensible si elle peut être étirée au-delà d'une limite standard dans trois des zones suivantes : 1,5 cm pour la

partie distale des avant-bras et la partie dorsale des mains ; 3 cm pour le cou, le coude et les genoux.

2. Les cicatrices anormales peuvent varier en gravité. La plupart des patients présentent de nombreuses cicatrices atrophiques sur plusieurs sites (figure 1). Ceux-ci peuvent parfois être hémossidérotiques. Une minorité de patients sont plus légèrement affectés.
3. La HAG est évaluée selon le score de Beighton; Un score de Beighton ≥ 5 est considéré positif pour la présence de HAG (Fig.2). Puisque la laxité diminue avec l'âge, les patients ayant un score de Beighton $<5/9$ peuvent être considérés comme positifs en se basant sur l'observation de leurs antécédents (voir « questionnaire en cinq points (5PQ)» (tableau 3).
4. Les ecchymoses peuvent se produire n'importe où sur le corps, y compris les sites inhabituels. La zone pré-tibiale reste souvent tachée d'hémossidérine depuis des contusions antérieures.
5. Une anomalie subjective de la texture cutanée peut s'apprécier en touchant la peau.
6. Les pseudotumeurs des molluscoïdes sont des lésions charnues associées à des cicatrices, trouvées sur des points de pression (par exemple le coude, les doigts).
7. Les sphéroïdes sous-cutanés (Fig. 1E) sont de petits corps sphériques durs, souvent mobiles et palpables sur les avant-bras et les tibias. Les sphéroïdes peuvent être calcifiés et détectables par voie radiologique
8. Les plis épicanthiques sont souvent observés dans l'enfance mais peuvent également l'être à l'âge adulte

- **Base moléculaire**

Plus de 90% des patients atteints du SEDc ont une mutation hétérozygote dans l'un des gènes codant le Collagène de type V (COL5A1 et COL5A2) [Symoens et al., 2012, Ritelli et al., 2013, Zoppi et al., 2015] (voir Aussi "syndrome d'Ehlers-Danlos, type classique", par Bowen et al, ce numéro). Rarement, des mutations spécifiques dans les gènes codant le collagène de type I peuvent être associées à un phénotype de SEDc. Celles-ci comprennent COL1A1 c.934C> T Hétérozygotes, remplacement p. (Arg312Cys) [Malfait et al., 2007a]. Des patients ayant cette mutation sont particulièrement à risque pour la rupture vasculaire, tandis que les patients ayant d'autres remplacements Arginine-pour-cystéine COL1A1 sont associées à d'autres phénotypes spécifiques (voir aussi " Syndromes Ehlers Danlos, types rares", par Brady Et Al, ce numéro). L'Electrophorèse en Gel de PolyAcrylamide contenant du Sodium DodécylSulfate (SDS PAGE) démontre la migration d'une bande supplémentaire dans la fraction cellulaire, et parfois également dans la fraction moyenne. Cette bande, qui disparaît après réduction avec le β -Mercaptoéthanol, est constituée de chaînes α à liaisons disulfures [Malfait et al., 2007b]. En outre, les mutations bialléliques COL1A2 qui conduisent à l'absence complète de la chaîne de collagène pro $\alpha 2$ (I) peuvent également présenter un phénotype SED classique, mais ces patients risquent de développer des problèmes cardio-vasculaires sévères. De plus, l'hérédité de cette affection est autosomique récessive (voir aussi «SED Cardio-vasculaire », ci-dessous, et "Syndromes d'Ehlers-Danlos, types rares", par Brady et al, dans ce numéro). Le SDS-PAGE démontre une absence complète du (pro)collagène

des chaînes (pro) $\alpha 2$ de type I extrait du derme [Schwarze et al., 2004, Malfait et al., 2006].

- **Vérification du diagnostic clinique**

Le tri moléculaire par reséquençage ciblé au moyen d'un panel génique qui inclut au moins les gènes COL5A1, COL5A2, COL1A1 et COL1A2, ou par WES (**S**équençage du **G**énome **C**omplet) ou WGS (**S**équençage de l'**E**xome **C**omplet), est indiqué. Lorsqu'aucune mutation n'est identifiée, cette approche devrait être complétée par une stratégie de détection CNV (**V**ariation du **N**ombre de **C**opie) pour identifier les larges suppressions ou duplications.

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

L'absence de ces résultats de confirmation n'exclut pas le diagnostic, étant donné que des types spécifiques de mutations (par exemple des mutations introniques profondes) peuvent ne pas être détectés par les techniques moléculaires de diagnostic standard ; Toutefois, des diagnostics alternatifs devraient être envisagés en l'absence de (a) mutation(s) COL5A1, COL5A2, COL1A1 ou COL1A2.

SED de type Classique (SEDcl)

- *Patrimoine* : Autosomique récessif
- **Critères Majeurs**
 1. Hyperextensibilité de la peau (FN1), avec texture de la peau velouteuse et absence de cicatrices atrophiques.
 2. HAG (FN1) avec ou sans dislocations récurrentes (plus communément Epaule et cheville)
 3. Peau qui bleuit facilement/Ecchymoses spontanées
- **Critères mineurs**
 1. Difformités du pied : avant-pied large/charnu, brachydactylie avec peau excessive ; pes planus (pied plat) ; hallux valgus (oignon) ; papules piézogéniques
 2. Œdème des jambes en l'absence d'insuffisance cardiaque
 3. Légère faiblesse musculaire distale et proximale
 4. Polyneuropathie axonale
 5. Atrophie des muscles des mains et des pieds.
 6. Mains acrogériques, doigt(s) en maillet, clinodactylie, brachydactylie
 7. *Prolapsus rectal/utérin/vaginal*
- **Critères minimums évocateurs d'un SEDcl :**
 - Les trois critères majeurs ET des antécédents familiaux compatibles avec une transmission autosomique récessive.

Le test moléculaire de confirmation est obligatoire pour avoir un diagnostic final.

- **Notes de bas de page**
 1. Pour les définitions de HAG et de l'hyperextensibilité cutanée, voir les critères pour « SED Classique »
- **Base moléculaire**

Le SEDcl est causé par une carence complète en Ténascine XB (TNX) due aux mutations bialléliques du TNXB, menant à une décomposition de l'ARNm à médiation non-sens, ou à la suppression bialléliques du TNXB. Il en résulte que la protéine TNX est complètement absente. Le TNXB est le seul gène associé au SEDcl.

- **Vérification du diagnostic**

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

Pour l'analyse de séquence du TNXB, deux approches sont recommandées.

1. Séquençage de Sanger de tout le gène TNXB.
2. Séquençage de nouvelle génération du TNXB + séquençage de Sanger de la région du pseudo gène.

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

Si aucune ou seulement une mutation causale est identifiée par le séquençage classique, des méthodes supplémentaires qui permettent la détection de grandes suppressions/duplications devraient être ajoutées. Jusqu'à présent, aucun procédé n'est capable de détecter spécifiquement les CNV de TNXB dans les exons hautement homologues 32-34 et 36-44. L'analyse CNV de l'exon 35 est actuellement utilisée pour détecter des suppressions dans cette région, y compris la suppression de 30 kb décrite précédemment par Schalkwijk et al. [Schalkwijk et al., 2001].

L'analyse biochimique : La TNX, une grande glycoprotéine de matrice extracellulaire de 450 kDa, sécrétée par des fibroblastes cutanés, peut être détectée avec des anticorps dirigés contre son extrémité carboxy-terminale. Les patients touchés par le SEDcl sont complètement privés de la protéine TNX dans le sérum. Nous nous référons au document de Schalkwijk et al. pour des informations plus détaillées concernant la méthode utilisée pour détecter la TNX. [Schalkwijk et al., 2001]

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 ; cependant, des diagnostics alternatifs devraient être envisagés en l'absence d'une mutation TNXB.

SED Cardio-vasculaire (SEDcv)

- *Patrimoine* : Autosomique récessif

- **Critères majeurs**
 1. Problèmes cardio-vasculaires sévères (valve aortique, valve mitrale) (FN1)
 2. Implication cutanée : hyperextensibilité de la peau (FN2), cicatrices atrophiques, peau fine, ecchymoses faciles
 3. Hypermobilité articulaire (généralisée ou limitée aux petites articulations)

- **Critères mineurs**
 1. Hernie inguinale
 2. Déformation du pectus (surtout excavatum)
 3. Dislocations articulaires
 4. Déformations des pieds : pes planus, pes plano valgus, hallux valgus

- **Critères minimaux évocateurs du SEDcv :**
 - Critère majeur (1) - problèmes cardiaques valvulaires graves progressifs ET antécédents familiaux Compatible avec la transmission autosomique récessive

Plus

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

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

- **Notes de bas de page**
 1. Les problèmes cardio-vasculaires ont été signalés chez tous les adultes atteints, mais ils étaient absents chez les deux enfants déclarés (tous deux âgés de moins de 10 ans).
 2. Pour la définition de l'hyperextensibilité de la peau, voir les critères pour "SED classique".

- **Base moléculaire**

Le SEDcv est causée par un manque complet de la chaîne pro α 2 de collagène de type I due à des mutations bialléliques de COL1A2, qui conduisent à une

décomposition de l'ARNm par médiation par un non-sens. COL1A2 est le seul gène associé au SEDcv.

- **Vérification du diagnostic**

Le tri moléculaire par séquençage de Sanger de COL1A2 ou par reséquençage ciblé d'un panel génique comprenant COL1A2 est indiqué. Lorsqu'aucune mutation n'est identifiée, cette approche devrait être complétée par une stratégie de détection CNV pour identifier de larges suppressions ou duplications.

En cas d'indisponibilité de test génétique, 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 SEDcv, l'absence de ces résultats génétiques de confirmations n'exclut pas le diagnostic, car des types spécifiques de mutations (profondes mutations introniques, par exemple) peuvent ne pas être détectés par les techniques moléculaires de diagnostic standard.

SED Vasculaire (SEDv)

- *Patrimoine* : Autosomique dominant
- **Critères majeurs**
 1. Antécédents familiaux de SEDv avec variante responsable documentée dans COL3A1
 2. Rupture artérielle à un âge jeune
 3. Perforation spontanée du colon sigmoïde en l'absence de maladie diverticulaire connue ou autre pathologie intestinale.
 4. Rupture utérine durant le troisième trimestre en l'absence de sévères lésions périnéales antérieures et/ou de la section-C
 5. Formation de la fistule du sinus caverneux (CCSF) en l'absence de traumatisme
- **Critères mineures**
 1. Ecchymoses sans relation avec un traumatisme identifié et/ou dans des sites inhabituels tels que les joues et le dos.
 2. Peau translucide, fine avec une visibilité veineuse augmentée
 3. Apparition de caractéristiques faciales
 4. Pneumothorax spontané
 5. Acrogérie
 6. Talipes equinovarus (pied bot)
 7. Dislocation de la hanche congénitale
 8. Hypermobilité des petites articulations
 9. Rupture des tendons et des muscles
 10. Kératocône
 11. Récession gingivale et fragilité gingivale
 12. Varices à début précoce (avant l'âge de 30 ans et nullipare s'il s'agit d'une femme)

- **Critères minimums évocateurs d'un SEDv :**

Les antécédents familiaux de maladie, de rupture ou de dissection artérielle chez les personnes de moins de 40 ans, de rupture inexplicée du côlon sigmoïde ou de pneumothorax spontané en présence d'autres caractéristiques compatibles avec le SEDv devraient tous mener à des études diagnostiques pour déterminer si l'individu a un SEDv. On devrait aussi tenir compte de test de dépistage du SEDv en présence d'une combinaison des autres caractéristiques cliniques « mineures » énumérées ci-dessus.

Même pour des cliniciens expérimentés, le diagnostic clinique du SEDv peut être difficile. En raison des répercussions sur le traitement, des antécédents naturels et du risque de récurrence, le diagnostic de SEDv repose sur l'identification d'une variante causale dans un allèle de COL3A1.

- **Base moléculaire**

Des patients atteints du SEDv hébergent comme on peut s'y attendre une mutation hétérozygote dans le gène COL3A1, codant le collagène de type III, avec la rare exception de mutations spécifiques hétérozygotes de remplacement arginine-pour-cystéine dans COL1A1 (c.934C>T, p.Arg312Cys; c.1720C>T, p.Arg574Cys et c.3277C>T, p.Arg1093Cys) qui sont aussi associées à la fragilité vasculaire, imitant COL3A1-SEDv [Malfait et al., 2007b], (voir aussi "Syndrome d'Ehlers-Danlos, Types Rares", par Brady et al, dans ce numéro).

Dans de très rares cas, des variantes pathogènes bi-alléliques dans COL3A1 peuvent être identifiées.

- **Vérification du diagnostic clinique**

La sélection moléculaire par le séquençage de Sanger de COL3A1 ou le reséquençage ciblé d'un panel génique qui comprend COL3A1 et COL1A1 (ce dernier, pour identifier les mutations de remplacement arginine-pour-cystéine mentionnées ci-dessus, est indiqué. Cette approche devrait être complétée par une stratégie de détection CNV pour identifier les suppressions ou les duplications importantes.

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 ; cependant, des diagnostics alternatifs doivent être envisagés en l'absence d'une mutation COL3A1 ou COL1A1.

SED Hypermobile (SEDh)

- ***Patrimoine*** : Autosomique dominant
- **Base moléculaire** : Inconnue
- **Diagnostic clinique**

Le diagnostic du SED hypermobile (SEDh) reste clinique car il n'existe 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, au SEDh (voir « Cadre de classification de l'Hypermobilité articulaire et conditions associées » par Castori et al., Ce numéro).

Un diagnostic de SEDh devrait être attribué uniquement 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 les causes génétiques sous-jacentes du syndrome qui, à son tour, peut aider à la gestion clinique.

Étant donné qu'il n'existe actuellement aucun test « référence » de laboratoire pour confirmer ou réfuter le diagnostic, nous prévoyons que la recherche future mènera à de nouvelles révisions de ces critères cliniques nécessitant un examen régulier de la littérature médicale adéquate.

Il est également impératif, étant donné qu'il s'agit d'un diagnostic clinique, d'être relativement certain que le patient ne présente pas un des nombreux autres troubles du tissu conjonctif.

Par conséquent, le clinicien doit être expérimenté à l'examen physique décrit ici ainsi qu'à la présentation chronologique et clinique d'autres troubles héréditaires du tissu conjonctif et à leurs diagnostics.

Le diagnostic clinique du SEDh nécessite la présence simultanée des critères 1 et 2 et 3. Des annotations et d'autres explications (c'est-à-dire des notes de bas de page (FN)) sont signalées pour certaines caractéristiques.

Critère 1 : Hypermobilité Articulaire Généralisée (HAG)

À ce jour, le score de Beighton (figure 2) est l'outil le plus reconnu pour évaluer l'HAG (voir « Propriétés de mesure des méthodes d'évaluation clinique pour la classification de l'Hypermobilité Articulaire Généralisée – Analyse complète » par Juul-Kristensen et al.)

Selon la définition initiale du score de Beighton et son incorporation ultérieure dans la nosologie de Villefranche pour le SEDh, le seuil de définition de l'HAG est ≥ 5 points sur neuf. Cependant, l'amplitude des mouvements articulaires diminue avec l'âge [Soucie et al., 2011, McKay et al., 2016] et il existe un rapport inverse entre l'âge à l'évaluation et le score de Beighton [Remvig et al., 2007], ainsi le seuil de 5 peut entraîner un sur-diagnostic chez les enfants et un sous-diagnostic chez les adultes et les anciens.

Etant donné que le HAG est considérée comme un prérequis au diagnostic du SEDh et qu'il est une caractéristique constitutive fortement influencée par les conditions acquises et héritées (par exemple le sexe, l'âge, les traumatismes passés, les comorbidités, etc.), certaines adaptations mineures pour le seuil de cinq devraient être prises en compte pour le diagnostic du SEDh.

Le Comité, au nom du Consortium international sur les syndromes d'Ehlers-Danlos, propose: ≥ 6 pour les enfants et les adolescents prépubères, ≥ 5 pour les hommes et les femmes pubères jusqu'à 50 ans, et ≥ 4 pour les > 50 ans pour le SEDh. Cela peut varier pour d'autres types de SED, mais ces types ont des tests de confirmation.

L'évaluation de l'HAG peut inclure des données historiques à l'aide du Questionnaire en cinq Points (5PQ) (Tableau 3) [Hakim et Grahame, 2003].

Dans le cas des individus ayant des limitations articulaires acquises (chirurgie passée, fauteuil roulant, amputation, etc.), 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 analyse complète" par Juul-Kristensen et al., Ce numéro).

Si le score de Beighton est de 1 point en dessous du seuil propre à l'âge et au sexe ET que le 5PQ est « positif » (au moins 2 points positifs), un diagnostic de HAG peut être établi.

Pour les patients avec des scores de Beighton inférieurs, l'évaluation d'autres articulations est souvent considérée, y compris l'articulation temporo-mandibulaire, l'épaule, la hanche, le pied, le poignet, la cheville et d'autres doigts.

L'augmentation de la dorsiflexion de la cheville et du poignet, l'augmentation de la rotation interne et externe de la hanche et le pes planus (pied plat) ont été en corrélation 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 les valeurs seuil fiables, limitent cette analyse comme trop subjective dans la détermination de l'HAG. Par conséquent, l'utilisation de telles mesures ne peut pas être prise en compte actuellement dans un algorithme de diagnostic. De toute évidence, il est nécessaire d'obtenir plus d'information sur la ou les méthodes d'évaluation dans la détermination

de l'HAG (voir « Propriétés de mesure des Méthodes d'évaluation de la classification de l'Hypermobilité Articulaire Généralisée – Analyse complète » par Juul Kristensen et al., ce numéro).

Enfin, l'utilisation du système de notation Beighton est censée être une méthode de dépistage diagnostique. Il est entendu que le sexe, l'âge, l'ethnicité, la musculation, les exercices d'étirement et d'échauffement affectent tous la HA et donc l'HAG. Cependant, la surcompensation musculaire, les blessures et la chirurgie peuvent provoquer une hypermobilité articulaire ou une hypomobilité.

La surcompensation musculaire, comme les ischio-jambiers tendus, peut affecter le degré d'extension du genou et la flexion lombaire de façon négative, tandis que les exercices d'étirement et de réchauffement le font de façon positive. Les blessures peuvent 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 capable d'avoir une flexion vertébrale « positive » vers l'avant pour le score de Beighton.

Les cliniciens sont tentés de considérer cela comme un score positif mais sans capacité actuelle ou démonstration historique, cela devrait être noté comme négatif. L'on pourrait discuter de l'invalidation du score de la flexion vertébrale ainsi le score total serait de huit et non pas de neuf.

Cependant, on ne sait pas si le numérateur (déterminant de l'HAG) doit être ajusté dans cette situation. En théorie, c'est logique, mais quel est le seuil approprié ?

Par conséquent, comme tout outil clinique, il y a une certaine subjectivité et c'est une ligne à suivre de 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 « HAG probable », mais à l'heure actuelle, la « HAG probable » ne devrait pas être considérée comme une alternative de l'HAG diagnostiquée objectivement (comme décrit ci-dessus) dans le logigramme de diagnostic du SEDh. Un examen plus rigoureux des phénocopies devrait être envisagé.

Critère 2 : deux ou plus des caractéristiques suivantes (A, B et 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) (FN 1)

1. Peau inhabituellement douce ou veloutée (FN 2)
2. L'hyperextensibilité cutanée légère (FN 3)
3. Stries inexplicables telles que *striae distensae* ou *rubrae* à l'arrière, à l'aîne, aux cuisses, aux seins et/ou à l'abdomen chez les adolescents, les hommes ou les femmes prépubères sans antécédents de gain ou perte de graisse corporelle ou de poids
4. Papules piézogéniques bilatérales du talon (FN 4)
5. Hernie abdominale récurrente ou multiple (par exemple ombilicale, inguinale, crurale)

6. Cicatrisation atrophique impliquant au moins deux sites et sans formation de cicatrices papyracées et/ou hémosidérotiques comme on le voit dans le SED classique (FN 5)
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 trouble médical prédisposant connu
8. Chevauchement dentaire et palais élevé ou étroit (FN 6)
9. L'Arachnodactylie, tel que défini dans un ou plusieurs des éléments suivants: (i) signe positif du poignet (Signe de Steinberg) des deux côtés; (ii) signe positif du pouce (signe de Walker) des deux côtés
10. Envergure bras-hauteur $\geq 1,05$
11. Prolapsus de la valvule mitrale (MVP) léger ou plus important basé sur des critères échocardiographiques stricts (FN 7)
12. Dilatation de la racine aortique avec Z-score $> +2$

Caractéristique B : antécédents familiaux positifs, avec un ou plusieurs parents de premier degré satisfaisant indépendamment les critères diagnostiques actuels pour les SEDh.

Caractéristique C : complications musculo-squelettiques (un minimum doit être présent)

1. Douleurs musculo-squelettiques dans deux membres ou plus, se répétant quotidiennement pendant au moins 3 mois.
2. Douleur chronique et généralisée pendant ≥ 3 mois
3. Dislocations articulaires récidivantes ou instabilité franche des articulations, en l'absence de traumatisme (a ou b) (FN 8)
 - a) Trois dislocations atraumatiques ou plus dans la même articulation ou deux dislocations atraumatiques ou plus dans deux articulations différentes se produisant à des moments différents.
 - b) Confirmation médicale d'instabilité articulaire sur 2 sites ou plus non liée à un traumatisme (FN 9)

Critère 3 : Toutes les conditions préalables suivantes DOIVENT être respectées

1. Absence de fragilité inhabituelle de la peau, ce qui devrait inciter à considérer d'autres types de SED.
2. Exclusion d'autres troubles du tissu conjonctif héréditaires et acquis, y compris les maladies auto-immunes rhumatologiques. Chez les patients atteints d'un trouble du tissu conjonctif acquis (par exemple le lupus, l'arthrite rhumatoïde, etc.), un diagnostic supplémentaire du SEDh nécessite de répondre à la fois aux caractéristiques A et B du critère 2. On ne peut pas compter sur la caractéristique C du critère 2 (douleur chronique et/ou instabilité) pour un diagnostic du SEDh dans cette situation.

3. Exclusion de diagnostics alternatifs qui peuvent également inclure l'hypermobilité articulaire via l'hypotonie et/ou la laxité du tissu conjonctif. Des diagnostics alternatifs et des catégories diagnostiques incluent, sans être limités à, des troubles neuromusculaires (par exemple le SED myopathique, la myopathie de Bethlem), d'autres troubles héréditaires du tissu conjonctif (par exemple d'autres types de SED, le Syndrome Loeys-Dietz, le syndrome de Marfan), et des dysplasies squelettiques (par exemple OI). L'exclusion de ces considérations peut se baser sur les antécédents, l'examen physique et/ou des tests de génétique moléculaire, comme indiqué.

- **Notes de bas de page**

1. Si les caractéristiques marfanoïdes sont présentes, considérons d'autres maladies telles que : le syndrome de Marfan, le syndrome de Loeys-Dietz, l'arachnodactylie contractée congénitalement, le syndrome de Shprintzen-Goldberg, le syndrome de Stickler, l'homocystinurie, la néoplasie endocrinienne multiple de type 2B et les troubles de famille d'anévrismes de l'aorte thoracique [Pyeritz et Loeys, 2012]. Des tests moléculaires pour un grand nombre de ces maladies sont cliniquement disponibles.

2. Bien que la douceur et la texture de la peau demeurent subjectives, on le remarque très souvent chez certains individus et ces caractéristiques peuvent être utiles mais ce n'est pas quantifiable ; Nous recommandons donc un seuil élevé de positivité.

3. L'extensibilité cutanée telle que mesurée par pincement et soulèvement des couches cutanée et sous-cutanée de la peau sur la surface antérieure au milieu de l'avant-bras non dominant comme décrit dans Remvig et al. [Remvig et al., 2009]. L'extensibilité cutanée > 1,5 cm est considérée comme la limite supérieure à la normale. Il est probable que l'hyperextensibilité de la peau dans les SEDh se chevauche de manière significative avec celle de la peau « normale ». Par conséquent, l'extensibilité de plus de 1,5 cm est « positive ». Si l'extensibilité > 2,0 cm est présente, en particulier combinée avec d'autres caractéristiques cutanées, telles que les cicatrices papyracées, les pseudotumeurs des molluscoïdes et/ou les sphéroïdes sous-cutanées, considérer d'autres types de SED comme de possibles diagnostics alternatifs (principalement le SEDc et le SED de type classique).

4. Les papules piézogéniques sont des hernies de graisse sous-cutanée souvent démontrables dans le talon en position debout (figure 3). C'est peu fréquent chez les enfants, mais on peut les trouver chez les adultes ayant des antécédents en position debout de longue durée (professionnel), les marathoniens ou haltérophiles. [Pope et Hamm, 2013] Cependant, dans une étude associée au sexe et à l'âge de 29 patients néerlandais atteints du SED, des papules piézogéniques ont été trouvées dans 34,5%, mais aucune dans le groupe témoin [Kahana et al., 1987].

5. Les cicatrices atrophiques sont définies comme des cicatrices provenant de lacérations traumatiques linéaires ou d'une chirurgie unique qui sont inhabituellement peu profondes (c'est-à-dire minces et creuses) et/ou plus larges que la plaie originale due à une réparation altérée et une hypotrophie dermique subséquente. Les cicatrices atrophiques résultant d'incisions multiples, d'infections de plaie ou d'affections inflammatoires (telles que des infections virales, de l'acné kystique, etc.) ne doivent pas être prises en considération. Les incisions elliptiques (par exemple pour l'élimination des nævus) peuvent être difficiles à évaluer sans connaître la taille de la plaie d'origine. La vraie fragilité cutanée, comme la propension à avoir une plaie ouverte due à un traumatisme insignifiant, n'est pas une caractéristique typique des SEDh. Les cicatrices atrophiques dans les SEDh sont légèrement à modérément différentes de celles habituellement considérées comme typiques des SEDc (figure 1).

6. Comprend des antécédents d'encombrement dentaire ou d'interventions orthodontiques pour corriger ces problèmes. Les deux conditions doivent être positives pour répondre à ce critère.

7. Certaines études ne montrent aucune augmentation de la fréquence du PVM (Prolapsus de la Valve Mitrale) cliniquement significatif [Dolan et al., 1997, McDonnell et al., 2006, Atzinger et al., 2011] et d'autres montrent une fréquence de PVM de 28%-67% parmi les patients du SEDh [Camerota et al., 2014, Kozanoglu et al., 2016]. Cette caractéristique est incluse dans les critères de diagnostic car elle peut être un marqueur de laxité du tissu conjonctif, mais n'est généralement pas cliniquement significative chez les patients atteints du SEDh.

8. On définit la « dislocation » comme étant un déplacement d'un os hors de la cavité articulaire (ou hors de la position normale dans le cas des os sésamoïdes tels que la rotule), suffisamment sévère pour limiter le mouvement de l'articulation et nécessitant une réduction manuelle.

9. Concerne les sites indépendamment de la latéralité. Par exemple, l'instabilité rotulienne droite et gauche compte comme deux. L'instabilité doit être évaluée et déterminée par un praticien qualifié en utilisant des indications recommandées.

• **Commentaire général**

Beaucoup d'autres caractéristiques sont décrites dans le SEDh, mais la plupart ne sont pas suffisamment spécifiques ni sensibles à l'heure actuelle pour être comprises dans les critères formels de diagnostic (voir « Syndrome d'Ehlers-Danlos Hypermobile (Syndrome d'Ehlers-Danlos type III et Syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile) : Description Clinique, et antécédent naturel » de Tinkle et al., Ce numéro). Celles-ci comprennent, mais ne sont pas limités à: les troubles du sommeil, la fatigue, la tachycardie orthostatique posturale, les troubles fonctionnels gastro-intestinaux, la dysautonomie, l'anxiété et la dépression. Ces autres manifestations systémiques peuvent être plus incapacitantes que les symptômes articulaires, altèrent souvent la fonctionnalité et la qualité de vie et doivent toujours être déterminées lors des rencontres cliniques. Bien qu'elles ne fassent pas partie des critères diagnostiques, la présence de telles manifestations systémiques peut inciter à prendre en considération les SEDh dans le diagnostic différentiel. Les recherches futures devront se concentrer sur ces symptômes pour valider toute association avec les SEDh, décrire les sous-groupes ou sous-phénotypes, et être axées sur la gestion fondée sur les preuves des symptômes dans le contexte des SEDh.

SED arthrochalasique (SEDa)

- *Patrimoine* : Autosomique dominant
 - **Critères majeurs**
 1. Dislocation bilatérale congénitale de la hanche (FN1)
 2. HAG sévère, avec multiples dislocations/subluxations (FN2)
 3. Hyperextensibilité de la peau (FN2)
 - **Critères mineurs**
 4. Hypotonie musculaire
 5. Cyphoscoliose
 6. Ostéopénie radiologiquement faible
 7. Fragilité tissulaire, comprenant des cicatrices atrophiques
 8. Peau qui se contusionne facilement
 - **Critères minimums évocateurs d'un SEDa :**
 - Critère majeure (1) – dislocation bilatérale congénitale de la hanche
Plus
 - Soit critère majeur (3)) hyperextensibilité de la peau
 - Ou critère majeur (2) – HAG sévère avec multiples dislocations/subluxations, et au moins deux autres critères mineurs
- Le test moléculaire de confirmation est obligatoire pour parvenir à un diagnostic final.

- **Note de bas de page**

1. Tous les patients signalés atteints du SEDa avaient une dislocation bilatérale congénitale de la hanche. Un patient atteint du SEDa, non signalé, prouvé moléculairement, est connu pour avoir eu une dislocation unilatérale congénitale de la hanche [Byers et al., communication personnelle].
2. Pour la définition de HAG, voir les critères pour «SED classique».

- **Base moléculaire**

Le SEDa est causé par des mutations hétérozygotes dans COL1A1 ou COL1A2, qui provoquent la perte totale ou partielle de l'exon 6 du gène respectif. Aucun autre gène n'est associé au SEDa.

- **Vérification du diagnostic**

La sélection moléculaire, par séquençage de Sanger de COL1A1 et COL1A2, ou le reséquençage ciblé d'un panel génique qui comprend ces gènes, est indiqué. Lorsqu'aucune mutation n'est identifiée, cette approche devrait être complétée par une stratégie de détection CNV pour identifier les suppressions ou duplications importantes.

En cas d'indisponibilité de test génétique, la SDS-PAGE du collagène, digéré par la pepsine dans la solution ou la couche cellulaire de fibroblastes dermiques en culture, démontre la présence d'une chaîne pN α 1 (I) ou pN α 2 (I) mutante (chaînes de pro-collagène précurseur dans lesquelles le propeptide Carboxy(C)-terminal et non amino(N)-terminal est séparé). La MET (Microscopie Electronique à Transmission) de spécimens de peau présentent des fibrilles de collagène organisées de façon approximative 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.

SED dermato-sparaxique (SEDd)

- *Patrimoine* : Autosomique récessif
- **Critères majeurs** :
 - Fragilité extrême de la peau avec des déchirures congénitales ou postnatales
 - Particularités cranio-faciales caractéristiques, qui sont évidentes à la naissance ou au début de la petite enfance, ou évoluent plus tard dans l'enfance (FN1)
 - Peau affaissée, presque relâchée, avec des plis cutanés excessifs aux poignets et aux chevilles
 - Augmentation du plissement palmaire
 - Fragilité cutanée aux traumatismes sévère avec risque d'hématomes et d'hémorragies sous-cutanés
 - Hernie ombilicale
 - Retard de croissance postnatale
 - Membres courts, mains et pieds
 - Complications périnatales dues à la fragilité du tissu conjonctif (FN2)
- **Critères mineurs** :
 1. Texture douce et pâteuse de la peau
 2. hyperextensibilité de la peau
 3. Cicatrices atrophiques
 4. HAG (FN3)
 5. Complications de la fragilité viscérale (par exemple rupture de la vessie, rupture diaphragmatique, prolapsus rectal)
 6. Développement moteur retardé
 7. Ostéopénie
 8. Hirsutisme
 9. Anomalies dentaires
 10. Erreurs de réfraction (myopie, astigmatisme)
 11. Strabisme
- **Critères minimaux évocateurs du SEDd**
 - Critères majeurs (1) et (2) - Fragilité extrême de la peau et particularités cranio-faciales caractéristiques

Plus

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

Le test moléculaire de confirmation est obligatoire pour établir un diagnostic définitif.

- **Notes de bas de page**

1. Les caractéristiques crânio-faciales comprennent : des yeux proéminents et protubérants avec des paupières gonflées, œdémateuses et une peau périorbitaire excessive, des plis épicanthiques, des fentes palpébrales descendantes, des sclères bleues, des grandes fontanelles et/ou de larges sutures crâniennes, une fermeture retardée des fontanelles et un menton hypoplasique.
2. Les complications périnatales signalées en raison de la fragilité du tissu conjonctif sont les suivantes : fractures congénitales du crâne, hémorragie intracérébrale, cordon ombilical friable, déchirures congénitales de la peau, pneumothorax néonatal.
3. Pour la définition de HAG (Hypermobilité Articulaire Généralisée) voir les critères pour « SED classique ».
4. La plupart des patients identifiés à ce jour présentent un phénotype sévère, reconnaissable dès la naissance ou les premiers mois de vie. Des formes plus douces de l'état ont été récemment décrites.

- **Base moléculaire**

Le SEDd est causé par des mutations bialléliques dans ADAMTS2, le gène codant pour ADAMTS-2, la principale protéinase-N de procollagène I. C'est le seul gène associé au SEDd

- **Vérification du diagnostic**

La sélection moléculaire, par séquençage de Sanger, ou reséquençage ciblé d'un panel génique comprenant ADAMTS2, est indiquée. Quand aucune mutation causale n'est identifiée, ou une seule, cette approche devrait être complétée par une stratégie de détection CNV en vue de mettre en évidence d'importantes suppressions ou duplications.

En cas d'indisponibilité d'un test génétique, la SDS-PAGE démontre la présence de chaînes pN α 1 (I) et pN α 2 (I) de procollagène de type I extraites du derme en présence d'inhibiteurs de protéase ou détectées dans des cultures de fibroblastes.

La MET montre des fibrilles de collagène dans des échantillons de peau atteintes avec un motif hiéroglyphique. Ces découvertes ultrastructurales sont généralement typiques mais peuvent être presque indiscernables de celles observées dans le SEDa. En tant que telles, elles ne sont pas suffisantes pour confirmer le diagnostic.

L'absence de ces résultats de confirmation n'exclut pas le diagnostic du SEDd car des types spécifiques de mutations (par exemple des mutations introniques profondes) peuvent ne pas être détectés par les techniques moléculaires de diagnostic standard ; Cependant, des diagnostics alternatifs devraient être envisagés en l'absence de mutations ADAMTS2.

SED Cyphoscoliotique (SEDk)

- *Patrimoine* : Autosomique récessif
- **Critères majeurs**
 1. Hypotonie musculaire congénitale (FN1)
 2. Cyphoscoliose congénitale ou à début précoce (progressive ou non progressive) (FN2)
 3. HAG (Hypermobilité Articulaire Généralisée) (FN3) avec dislocations/ subluxations (épaules, hanches et genoux en particulier)
- **Critères mineurs :**
 1. Hyperextensibilité de la peau (FN3)
 2. Peau facilement ecchymosée
 3. Rupture/anévrisme d'une artère moyenne
 4. Ostéopénie/ostéoporose
 5. Sclères bleues
 6. Hernie (ombilicale ou inguinale)
 7. Déformation du pectus
 8. Habitus marfanoïde
 9. Pied bot varus équin
 10. Erreurs de réfraction (myopie, hypermétropie)
- **Critères mineurs propres au gène :**
 1. Gene PLOD1
 1. Fragilité de la peau (ecchymoses faciles, peau friable, cicatrisation médiocre des plaies), cicatrices atrophiques élargies
 2. Fragilité/rupture sclérale et oculaire (FN4)
 3. Microcornée
 4. Dymorphologie faciale (FN5)
 2. Gene FKBP14
 1. Affections auditives congénitales (neurosensorielles, conductives ou mixtes)
 2. Hyperkératose folliculaire
 3. Atrophie musculaire
 4. Diverticules de la vessie

- **Critères minimaux évocateurs du SEDk :**

- Critères majeurs (1) - hypotonie musculaire congénitale ET (2) cyphoscoliose congénitale ou à début précoce

Plus

- Critère majeur (3) - HAG (Hypermobilité Articulaires Généralisée)
- Et /ou: trois critères mineurs (soit des critères mineurs généraux ou propres au gène)

Le test moléculaire de confirmation est obligatoire pour établir un diagnostic définitif.

- **Notes de bas de page**

1. L'hypotonie musculaire peut être très prononcée et conduire à un retard de développement moteur. Cette maladie devrait être considérée au cours du diagnostic différentiel initial d'un nourrisson mou. Le traitement neuromusculaire est cependant normal.
2. La cyphoscoliose est habituellement présente à la naissance ou se développe dans la petite enfance. Chez les patients atteints de mutations bialléliques PLOD1, elle peut être absente tout au long de l'âge adulte.
3. Pour les définitions de L'HAG et de l'hyperextensibilité cutanée, voir les critères pour "SED classique"
4. La fragilité sclérale et oculaire a été éliminée des principaux critères cliniques, puisque la rupture du globe oculaire après un traumatisme minimal n'a été rapportée que chez cinq patients, dont un patient atteint des deux yeux.
5. Les caractéristiques dysmorphiques du visage incluent : oreilles basses, plis épicanthiques, fentes palpébrales inclinées vers le bas, synophrie et palais haut.

- **Base moléculaire :**

La majorité des patients atteints du SEDc portent des mutations bialléliques dans PLOD1, le gène codant l'enzyme qui modifie le collagène, la 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 (1) hydroxylation de résidus de lysyle hélicoïdaux dans des séquences de collagène -Xaa-Lys-Gly- en résidus d'hydroxylysine qui servent de sites de fixation des unités glucidiques (Galactose ou Glucosyl-galactose) et (2) dans la formation de réticulations de collagène intra- et intermoléculaires. La carence en LH1 entraîne une sous-hydroxylation des résidus de lysyle et une sous-glycosylation des résidus d'hydroxylysine dans les collagènes et, par conséquent, une altération de la formation de réticulation avec une instabilité mécanique consécutive des tissus affectés.

Récemment, des mutations bialléliques ont été identifiées dans FKBP14, codant FKBP22, un élément de la famille des peptidyl-prolyl cis-trans isomérasas liant le F506, chez des patients présentant un phénotype qui, cliniquement, se superpose largement avec le SEDc-*PLOD1* [Baumann et al., 2012].

- **Vérification du diagnostic :**

La confirmation en laboratoire du SEDc devrait commencer par la quantification de la réticulation de la désoxypyridinoline (Dpyr, ou LP pour la lysylpyridinoline) et de la pyridinoline (Pyr ou HP pour l'hydroxyllysyl pyridinoline) dans l'urine quantifiée au moyen d'une chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Une augmentation du rapport Dpyr/Pyr est un test hautement sensible et spécifique pour le SEDc causé par les mutations *PLOD1* bialléliques (SEDc-*PLOD1*), mais il est normal pour ce qui est des mutations bialléliques FKBP14 (SEDc-FKBP14).

Le rapport normal des liaisons croisées Dpyr/Pyr est d'environ 0,2, alors que dans le SEDc-*PLOD1*, le rapport est sensiblement augmenté (environ 10 à 40 fois, gamme 2-9). Cette méthode est rapide et rentable et elle peut également être utilisée pour déterminer l'état pathogène d'une urosonographie urinaire (VUS).

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

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

La sélection moléculaire par reséquençage ciblé d'un panel génique qui comprend *PLOD1* et FKBP14 est indiqué lorsque la MLPA de *PLOD1* ne parvient pas à identifier la duplication courante. Un tel panel génique comprend également d'autres gènes associés à des phénotypes qui se superposent cliniquement avec SEDc tels que ZNF469, PRDM5, B4GALT7, B3GALT6, SLC39A13, CHST14 et DSE. Alternativement, le WES (séquençage de l'exome entier) peut être effectué. Quand aucune mutation causale n'est identifiée, ou une seule, cette approche devrait être complétée par une stratégie de détection CNV (polymorphisme à variabilité du nombre de copies) en vue de mettre en évidence d'importantes suppressions ou duplications dans ces gènes.

La MET (microscopie électronique à transmission) sur des échantillons de peau a montré des diamètres variables, des contours anormaux des fibrilles de collagène et un espace interfibrillaire irrégulier, mais ces anomalies ne sont pas spécifiques à cette affection. En tant que telle, alors que la MET sur une biopsie cutanée peut soutenir le diagnostic, elle n'est pas en mesure de le confirmer.

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

Syndrome de la cornée fragile (BCS)

- *Patrimoine* : Autosomique récessif
- **Critères majeurs** :
 1. Cornée fine, avec ou sans rupture (épaisseur de la cornée centrale souvent <400 µm)
 2. Kératocône progressif précoce
 3. Kératoglobus progressif précoce
 4. Sclères bleues
- **Critères mineurs**
 1. Enucléation ou cicatrisation de la cornée à la suite d'une rupture antérieure
 2. Perte progressive de la profondeur stromale de la cornée, en particulier dans la cornée centrale
 3. Myopie importante, avec une longueur axiale normale ou modérément augmentée
 4. Décollement de la rétine
 5. Surdité, souvent à composantes neurosensorielles et conductives mixtes, fréquences plus élevées, progressives souvent plus sévèrement touchées (audiogramme tonalité «en pente»)
 6. Hypercompliance des Membranes tympaniques
 7. Dysplasie du développement de la hanche
 8. Possible hypotonie dans la petite enfance, généralement légère si présente
 9. Scoliose
 10. Arachnodactylie
 11. Hypermobilité des articulations distales
 12. Pes planus, hallux valgus
 13. Légères contractures des doigts (en particulier 5 me)
 14. Peau douce et velouteuse, peau translucide
- **Critères minimaux évocateurs d'un BCS** :
 - Critère majeur (1) - Cornée fine, avec ou sans rupture ( paisseur de la cornée centrale souvent <400 µm)

Plus

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

Le test moléculaire de confirmation est obligatoire pour établir un diagnostic définitif.

- **Base moléculaire**

Le BCS est causé par des mutations bialléliques soit dans ZNF469 encodant ZNF469, une protéine à doigt de zinc de fonction inconnue, ou dans PRDM5 encodant un facteur de transcription de liaison à l'ADN de la famille des protéines PR/SET n'ayant pas l'activité intrinsèque de l'Histone MéthylTransférase (HMT). Au moins une famille avec phénotype BCS clinique n'a pas contenu des 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**

La sélection moléculaire, par reséquençage ciblé d'un panel génique comprenant ZNF469 et PRDM5, est indiquée. Un tel panel génique comprend également d'autres gènes associés à des phénotypes qui se superposent cliniquement avec le BCS, tels que PLOD1, FKBP14, B4GALT7, B3GALT6, SLC39A13, CHST14 et DSE. Alternativement, un WES (séquençage de l'exome entier) peut être effectué. Quand aucune mutation causale, ou seulement une, n'est identifiée, cette approche devrait être complétée par une stratégie de détection CNV (polymorphisme à variabilité du nombre de copies) en vue de mettre en évidence d'importantes suppressions ou duplications dans ces gènes.

L'absence de ces résultats de confirmation n'exclut pas le diagnostic, car des types spécifiques de mutations (Ex. 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.

SED Spondylodysplastique (SEDsp)

- *Patrimoine* : Autosomique récessif
- **Critères majeurs**
 1. Petite stature (progressif durant l'enfance)
 2. Hypotonie musculaire (allant de la forme congénitale sévère à une apparition tardive et légère)
 3. Incurvation des membres
- **Critères mineurs**
 1. Hyperextensibilité de la peau (FN1), peau fragile et pâtesue, peau translucide fine
 2. Pes planus
 3. Développement moteur retardé
 4. Ostéopénie
 5. Retard du développement cognitif
- **Critères mineurs propres au gène**
 - **B4GALT7**
 - Synostose radio-ulnaire
 - Contractions bilatérales du coude ou mouvement limité du coude
 - HAG (Hypermobilité Articulaire Généralisée) (FN1)
 - Pli palmaire transversal unique
 - Caractéristiques crânio-faciales caractéristiques (FN2)
 - Résultats radiographiques caractéristiques (FN3)
 - Pes planus
 - Hypermétropie sévère
 - Cornée voilée
 - **B3GALT6**
 - Cypho-scoliose (congénitale ou début précoce, progressive)
 - Hypermobilité articulaire, généralisée ou limitée aux articulations distales, avec dislocations articulaires
 - Les contractures articulaires (congénitales ou progressives) (surtout les mains)
 - Des doigts particuliers (minces, effilés, arachnodactyles, spatulés, avec de larges phalanges distales)
 - Pied bot varus équin
 - Particularités crânio-faciales caractéristiques (FN4)
 - Décoloration des dents, dents dysplastiques
 - Résultats radiographiques caractéristiques (FN5)
 - Ostéoporose avec multiples fractures spontanées
 - Anévrisme de l'aorte ascendante
 - Hypoplasie pulmonaire, maladie pulmonaire restrictive

- SLC39A13
 - Yeux protubérants avec des sclères bleutées
 - Paumes de mains finement plissées
 - Atrophie des muscles thénaires et doigts coniques
 - Hypermobilité des articulations distales
 - Résultats radiologiques caractéristiques (FN6)

- **Critères minimaux évocateurs du SEDpd**

- Critères majeurs (1) - faible stature ET (2) hypotonie musculaire

Plus

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

Le test moléculaire de confirmation est obligatoire pour établir un diagnostic définitif.

- **Notes de bas de page :**

1. Pour les définitions de HAG (Hypermobilité Articulaires Généralisée) et l'hyperextensibilité de la peau, voir les critères pour le « SED classique ».
2. Les particularités caractéristiques crânio-faciales associées aux mutations bialléliques B4GALT7 comprennent :
Le visage triangulaire, les yeux largement espacés, la proptose, la bouche étroite, les oreilles basses, les cheveux épars, la dentition anormale, le visage plat, le front large, les sclérotiques bleues et la fente palatine/luette bifide.
3. Les résultats radiographiques rapportés associés aux mutations B4GALT7 bialléliques comprennent : la synostose radio-ulnaire, la fracture métaphysaire, l'ostéopénie, la subluxation ou la dislocation de la tête radiale et de petites clavicules avec des extrémités médianes larges.
4. Les particularités crânio-faciales caractéristiques des mutations bialléliques B3GALT6 comprennent : l'hypoplasie du milieu du visage, la bosse frontale, la proptose ou yeux proéminents, les sclérotiques bleues, les fentes palpébrales descendantes, le pont nasal abaissé, la lèvre supérieure longue, les oreilles basses, la macrognathie, la dentition anormale, la fente palatine, la chevelure clairsemée.
5. Les signes radiographiques associés aux mutations bialléliques B3GALT6 comprennent : l'aplatissement des vertèbres, le bec antérieur du corps vertébral, l'ilium court, un petit trochanter proéminent, une dysplasie acétabulaire, une fracture métaphysaire, une dysplasie métaphysaire de la tête fémorale, un mauvais alignement du coude, une dislocation de la tête radiale, une surtubulation, une ostéoporose généralisée, des fractures cicatrisées. La craniosynostose et la dysostose radio-ulnaire ont été rapportées chez un patient.

6. Les résultats radiologiques rapportés associés aux mutations bialléliques SLC39A13 incluent : la platyspondylie légère à modérée, l'ostéopénie légère à modérée de la colonne vertébrale, petit iléon, des épiphyses fémorales proximales planes, cols fémoraux courts et larges.

- **Base moléculaire**

Les causes possibles du SEDsp sont :

- Des mutations bialléliques dans B4GALT7, codant la galactosyltransférase I (β 1,4-galactosyltransférase 7 ou β 4GalT7), qui catalyse le transfert du premier galactose vers le résidu de xylose dans la région du linker de la tétrasaccharide des glycosaminoglycanes (GAGs).
- Des mutations bialléliques dans B3GALT6 codant la galactosyltransférase II (β 1,3-galactosyltransférase 6 ou β 3GalT6), qui catalyse le transfert du second galactose vers le premier résidu de galactose dans la région du linker de la tétrasaccharide des GAGs
- Des mutations bialléliques dans SLC39A13, codant la protéine transmembranaire homodimérique (ZIP13) semblable à la Zrt/irt, un élément de la famille SLC39A / ZIP qui régule l'afflux de Zn dans le cytosol.

- **Vérification du diagnostic**

La sélection moléculaire, par reséquençage ciblé d'un panel génique comprenant B4GALT7, B3GALT6 et SLC39A13, est indiquée. Un tel panel génique comprend également d'autres gènes associés à des phénotypes qui se superposent cliniquement avec le SEDsp, tels que PLOD1, FKBP14, ZNF469, PRDM5, CHST14 et SED. Alternativement, un WES peut être effectué. Quand aucune mutation causale n'est identifiée, ou seulement une, cette approche devrait être complétée par une stratégie de détection CNV (polymorphisme à variabilité du nombre de copies) en vue de mettre en évidence d'importantes suppressions ou duplications dans ces gènes.

Pour établir de façon certaine la carence en GAG (mutations B4GALT7 et B3GALT6), des méthodes biochimiques destinées à évaluer la synthèse GAG sur des fibroblastes en culture provenant de patients sont actuellement disponibles dans de nombreux laboratoires spécialisés [Talhoui et al., 2010].

La mesure en laboratoire des pyridinolines urinaires, de la lysylpyridinoline (LP) et de l'hydroxylsylpyridinoline (HP) quantifiée par HPLC permet de détecter un ratio LP/HP augmenté à environ 1 (comparé à une valeur normale d'environ 0,2) chez les patients présentant des mutations SLC39A13 [Giunta et al., 2008]. Cette méthode rapide et économique peut également être utilisée pour déterminer l'état pathogène d'un VUS (urosonographie urinaire).

(Voir aussi « vérification du diagnostic » dans le cas du SEDc-PLOD1).

L'absence de ces résultats de confirmation n'exclut pas le diagnostic de SEDsp, 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 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 devraient toutefois être envisagés.

Le SED Musculocontractural (SEDmc)

- *Patrimoine* : Autosomique récessif
- **Critères Majeurs**
 1. Contractions multiples congénitales, caractéristiques de contractures adduction-flexion et/ou Pied bot varus équin
 2. Traits crânio-faciaux caractéristiques, qui sont évidents dès la naissance ou au début de la petite enfance (FN1)
 3. Les particularités cutanées caractéristiques, y compris l'hyperextensibilité de la peau (FN2), tendance facile aux ecchymoses, fragilité cutanée avec cicatrices atrophiques, rides palmaires accrues
- **Critères mineurs**
 1. Dislocations récurrentes/chroniques
 2. Déformations du pectus (plat, excavé)
 3. Déformations rachidiennes (scoliose, cyphoscoliose)
 4. Singularité des doigts (coniques, élancés, cylindriques)
 5. Déformations progressives des pieds bots (valgus, planus, cavum)
 6. Hématomes sous-cutanés de grande taille
 7. Constipation chronique
 8. Diverticulose colique
 9. Pneumothorax/hémopneumothorax
 10. Néphrolithiase/cystolithiase
 11. Hydronéphrose
 12. Cryptorchidie chez les individus mâles
 13. Strabisme
 14. Erreurs de réfraction (myopie, astigmatisme)
 15. Glaucome/ pression intraoculaire élevée
- **Critères minimaux évocateurs du SEDmc :**
 - À la naissance ou à la petite enfance : Critères majeurs (1) - contractures multiples congénitales ET (2) traits crânio-faciaux caractéristiques
 - À l'adolescence et à l'âge adulte : Critères majeurs (1) - contractures multiples congénitales ET (3) particularités cutanées caractéristiques

Le test moléculaire de confirmation est obligatoire pour établir un diagnostic définitif.

- **Notes de bas de page**

1. Traits crânio-faciaux caractéristiques incluant : grande fontanelle, hypertélorisme, fentes palpébrales courtes et inclinées, sclérose bleue, nez court avec columelle hypoplastique, oreilles basses et tournées, palais haut, philtrum long, lèvre supérieure fine et vermillon, petite bouche, micro-rétrognathie.
2. Pour la définition de l'hyperextensibilité de la peau, voir les critères relatifs au "SED classique".
3. Les caractéristiques phénotypiques chez les trois patients signalés ayant une déficience en DSE semblent être plus modérées que chez les patients atteints d'un SED causé par la déficience en D4ST1, mais l'identification de patients supplémentaires présentant une carence en DSE est nécessaire pour confirmer cette corrélation.

- **Base moléculaire**

Le SEDmc est causé par des mutations bialléliques dans CHST14, codant pour D4ST1, un gène à un seul-exon codant pour la carbohydre sulfate transférase 14 ou la dermatane 4-O-sulfotransférase 1, une enzyme impliquée dans la biosynthèse du GAG dermatane sulfate. Il catalyse la 4-O-sulfatation de la N-acétylgalactosamine (GalNAc) dans la séquence 'acide L-iduronique (IdoA) - GalNAc', immédiatement après 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 DSE, chez des patients ayant un phénotype similaire.

- **Vérification du diagnostic**

Le criblage moléculaire par séquençage ciblé d'un panel de gènes qui comprend CHST14 et DSE est indiqué. Un tel panel de gènes comprend également d'autres gènes associés à des phénotypes qui se chevauchent cliniquement avec le mcSED, tels que PLOD1, FKBP14, ZNF469, PRDM5, B4GALT7, B3GALT6 et SLC39A13. Alternativement, un WES peut être effectué. Quand aucune mutation causale n'est identifiée, ou une seule, cette approche devrait être complétée par une stratégie de détection d'un VCN (polymorphisme à variabilité du nombre de copies) en vue de mettre en évidence d'importantes suppressions ou duplications dans ces gènes.

L'absence de ces résultats de confirmation n'exclut pas le diagnostic du SEDmc, car des types spécifiques de mutations (mutations introniques, par exemple) peuvent ne pas être détectés par les techniques moléculaires de diagnostic standard. Dans le cas où aucune mutation CHST14 ou DSE n'est identifiée, des diagnostics alternatifs devraient être envisagés.

Le SED Myopathique (SEDm)

- *Patrimoine* : Autosomique dominant ou autosomique récessif
- **Critères majeurs**
 1. Hypotonie musculaire congénitale, et/ou atrophie musculaire, qui s'améliore avec l'âge
 2. Contractures articulaires proximales (genou, hanche et coude)
 3. Hypermobilité des articulations distales
- **Critères mineurs**
 1. Peau fragile et pâteuse
 2. Cicatrice atrophique
 3. Retard du développement moteur
 4. Myopathie observée lors d'une biopsie musculaire
- **Critères cliniques minimaux évocateurs du SEDm**
 - Critère majeur (1) - hypotonie musculaire congénitale, qui s'améliore avec l'âge

Plus

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

Le test moléculaire de confirmation est obligatoire pour établir un diagnostic définitif.

- **Notes de bas de page**
 1. Jusqu'à présent, cinq familles ont été signalées : quatre avec une maladie autosomique dominante et une avec une maladie autosomique récessive. Les frères et sœurs affectés de la famille souffrant d'une maladie autosomique récessive ont une forme plus grave de l'affection que les patients montrant une hérédité autosomique dominante [Zou et al., 2014].
 2. Biopsie musculaire et études de culture de fibroblastes de la peau : le diagnostic peut être évoqué chez les patients qui subissent une biopsie musculaire et/ou chez qui une lignée de fibroblastes est établie. En ce qui concerne la forme récessive autosomique dans laquelle il n'y a pas de collagène XII produit, l'immunocoloration a montré l'absence de coloration relative au collagène XII. Dans les mutations faux-sens qui conduisent à des formes autosomiques dominantes, le collagène XII peut être anormalement sécrété.

3. Le modèle myopathique retrouvé sur une biopsie musculaire peut être évocateur, mais n'est pas diagnostique. Récemment, l'IRM musculaire a été développée comme une technique alternative non invasive permettant d'étudier l'atteinte musculaire, mais elle n'est pas suffisamment spécifique pour confirmer le diagnostic.

- **Base moléculaire**

Le SEDm est causé par des mutations hétérozygotes ou bialléliques dans COL12A1, codant pour le collagène de type XII. Le phénotype clinique se superpose fortement avec les myopathies liées au collagène de type VI, à savoir la myopathie de Bethlem et la dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich. On ne sait pas encore si d'autres gènes, encore à découvrir, sont associés à ce phénotype.

- **Vérification du diagnostic**

La sélection moléculaire, par reséquençage ciblé d'un panel génique qui comprend COL12A1, est indiqué. Un tel panel de gènes comprend également d'autres gènes associés à des phénotypes qui se superposent cliniquement avec le SEDm, tels que COL6A1, COL6A2 COL6A3. Alternativement, un WES peut être effectué. Quand aucune mutation causale n'est identifiée, ou une seule, cette approche devrait être complétée par une stratégie de détection CNV en vue de mettre en évidence d'importantes suppressions ou duplications dans ces gènes.

L'absence de ces résultats de confirmation n'exclut pas le diagnostic, car des types spécifiques de mutations (p. Ex. Mutations introniques profondes) peuvent ne pas être détectés par les techniques moléculaires de diagnostic standard et d'autres gènes peuvent être associés à ce phénotype. Dans le cas où aucune mutation COL12A1 ne serait identifiée par des diagnostics alternatifs, en particulier le collagène VI-Ullrich associé à la myopathie congénitale musculaire, la myopathie de Bethlem, devrait être envisagée.

Le SED Parodontal (SEDp)

- **Patrimoine** : Autosomique dominant
- **Critères majeurs**
 - Parodontite sévère et difficile à guérir à début précoce (enfance ou adolescence)
 - Gencives décollées
 - Plaques pré-tibiales
 - Antécédents familiaux d'un parent au premier degré répondant aux critères cliniques
- **Critères mineurs**
 - Ecchymoses faciles
 - Hypermobilité articulaire, concernant surtout les articulations distales
 - Hyperextensibilité de la peau (FN1) et fragilité, cicatrices anormales (étendues ou atrophiques)
 - Augmentation du taux d'infection
 - Hernies
 - Caractéristiques faciales Marfanoïdes
 - Acrogérie
 - Vascularisation importante
- **Critères minimaux évocateurs du SEDp**
 - Critère majeur (1) - parodontite sévère et difficile à guérir à début précoce (enfance ou adolescence) OU critère majeur (2) – gencives décollées

Plus

- Au moins deux autres critères majeurs et un critère mineur

Le test moléculaire de confirmation est obligatoire pour établir un diagnostic définitif.

- **Base moléculaire**

Le SEDp est causé par des mutations hétérozygotes dites «gain de fonction» en 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 séquentielle de C1R et C1S. D'importantes suppressions ou des mutations invalides qui supprimeraient complètement la fonction de protéine C1r ou C1s ne provoquent pas de SEDp.

Actuellement, nous ne sommes pas en mesure de dire si l'absence de mutations C1R ou C1S exclut le diagnostic dans la mesure où l'expérience concernant le diagnostic moléculaire est limitée.

Commentaire final

Nous espérons que les critères SED internationaux ainsi révisés serviront de nouvelle norme, quoique provisoire, pour le diagnostic du SED. Notre proposition a pour but de faciliter un diagnostic précis, réalisé en temps opportun, et d'améliorer l'uniformité diagnostique à des fins cliniques et de recherche, de conseil génétique, de gestion, d'études d'antécédents naturels et d'identification de domaines potentiels de recherche.

La prochaine révision de cette classification SED sera planifiée dans le cadre du Consortium SED International et de la Société Ehlers-Danlos.

Remerciements :

Nous remercions le professeur Stephen Robertson ainsi que le groupe de soutien PVNH pour leur aide concernant PVNH-SED. Nous souhaitons également souligner la contribution de nombreux professionnels et non professionnels à cette entreprise. Nous tenons à remercier nos généreux commanditaires, notamment la Fondation nationale Ehlers-Danlos, l'Ehlers-Danlos Support UK et la Société Ehlers-Danlos. Fransiska Malfait est chercheuse clinique principale au Fonds pour la recherche scientifique en Flandres.

LEGENDES DES CHIFFRES ET TABLEAUX

Tableau 1. Classification clinique des syndromes d'Ehlers-Danlos, type de patrimoine et base génétique

IP: Type de Patrimoine; AD: autosomique dominante; AR: autosomique récessive, NMD: décomposition de l'ARNm non-sens

Tableau 2. Regroupement des syndromes d'Ehlers-Danlos selon les mécanismes génétiques et pathogénétiques sous-jacents

* Pour les sous-types de SED donnés dans cette catégorie, le mécanisme pathophysiologique sous-jacent n'est pas facilement compréhensible et la classification dans ce sous-groupe est provisoire jusqu'à ce que de nouvelles informations fonctionnelles soient disponibles.

IP: Type de Patrimoine; AD: autosomique dominante; AR: autosomique récessive; X-L: récessif lié au X

Tableau 3. Le questionnaire en cinq points. Adapté de [Grahame et Hakim, 2003].

Figure 1. Les cicatrices cutanées/élargies atrophiques observées dans le SED hypermobile par rapport au SED classique.

SED de type Hypermobile. Une 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 au retard de guérison des plaies après excision d'un Nævus mélanocytaire chez une jeune femme (C).

SED classique : Cicatrice papyracée typique et hémosidérosique après réouverture répétée de la plaie et pseudotumeur molluscoïde chez un homme adulte (D). Papyracées, mais pas de cicatrice hémostatique et cutis laxa (syndrome de la peau relâchée) acquis chez une jeune femme (E). Sphéroïde sous-cutané (F). Importante pseudotumeur molluscoïde du coude (G).

Figure 2. Le système de notation Beighton. Chaque articulation est mesurée à l'aide d'un goniomètre et chaque face est marquée indépendamment comme indiqué [Juul-Kristensen et al., 2007]. **1A.** Avec la paume de la main et l'avant-bras reposant sur une surface plane avec le coude fléchi à 90 °, si l'articulation métacarpo-phalangienne du cinquième doigt peut être en hyperextension de plus de 90 ° par rapport au dos de la main, on considère le résultat comme positif : 1 point. **1B.** Avec les bras tendus vers l'avant mais en pronation manuelle, si le pouce peut être déplacé passivement pour toucher l'avant-bras ipsilatéral, on marque 1 point. **1C.** Avec les bras tendus sur le côté et la main en décubitus dorsal, si le coude s'étend de plus de 10°, le résultat est considéré comme positif et vaut 1 point. **1D.** Tout en étant debout, avec les genoux verrouillés dans le cas d'un genu recurvatum, si le genou s'étend de plus de 10°, le résultat est positif, on note 1 point. **1E.** Les genoux serrés droits et les pieds réunis, si le patient peut se pencher vers l'avant pour placer la totalité de la paume des deux mains à plat sur le plancher juste en face des pieds, le résultat est considéré positif valant 1 point. Le score total est 9. Figure autorisée du Dr. Juul-Kirstensen.

Figure 3 : les Papules piézogéniques des pieds sont des hernies de graisse sous-cutanée traversant le fascia. Elles apparaissent souvent comme des nodules blancs qui blanchissent uniquement sous l'effet du poids.

Références

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

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, Les mutations de FKBP14 provoquent une variante du syndrome d'Ehlers-Danlos avec une cyphoscoliose progressive, une myopathie et une perte auditive. *Am J Hum Genet* 90 : 201-216.

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.

Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P and Wenstrup RJ 1998. Syndromes Ehlers-Danlos: nosologie révisée, Villefranche, 1997. Fondation Nationale Ehlers-Danlos (USA) et Groupe de Soutien Ehlers Danlos (UK). *Am J Med Genet* 77 :31-37.

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

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

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

Hakim AJ et 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.

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

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

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

Malfait F, Symoens S, Coucke P, Nunes L, De Almeida S et De Paepe A 2006. L'absence totale de la chaîne alpha 2 (I) du collagène de type I provoque une forme rare de syndrome d'Ehlers-Danlos avec hypermobilité et propension aux valvulopathies cardiaques. *J Med Genet* 43 : e36.

Malfait F, Symoens S, De Backer J, Hermanns-Le T, Sakalihan N, Lapiere CM, Coucke P et De Paepe A 2007a. Trois substitutions d'arginine en cystéine 4 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. *Human Mutation* 28 : 387-395.

Malfait F, Symoens S, De Backer J, Hermanns-Le T, Sakalihan N, Lapiere CM, Coucke P et De Paepe A 2007b. Trois substitutions d'arginine en 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.

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

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 et Projet C des Normes 2016. Projet des 1000 Normes : protocole d'une étude transversale cataloguant la variation humaine. *Physiothérapie* 102 : 50-56.

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

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

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

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

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

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 et Colombi M 2013. Caractérisation clinique et moléculaire de 40 patients avec Syndrome d'Ehlers-Danlos classique : identification de 18 mutations COL5A1 et 2 COL5A2. *Orphanet J Rare Dis* 8:58.

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

Schalkwijk J, Zweers MC, Steijlen PM, Dean WB, Taylor G, van Vlijmen IM, van Haren B, Miller WL et Bristow J 2001. Une forme récessive du syndrome

d'Ehlers-Danlos causée par la déficience en Ténascine-X. *N Engl J Med* 345 : 1167-1175.

La forme cardiovalvulaires autosomique récessive rare du syndrome d'Ehlers-Danlos résulte de mutations dans le gène COL1A2 qui activent le processus de décomposition de l'ARN par médiation non-sens. *Am J Hum Genet* 74 : 917-930.

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

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

Symoens S, Syx D, Malfait F, Callewaert B, De Backer J, Vanakker O, Coucke P et De Paepe A 2012. Une analyse moléculaire complète démontre des mutations de collagène de type V retrouvées chez plus de 90% des patients avec SED classique et permet d'affiner les critères diagnostiques. *Hum Mutat* 33 : 1485-1493.

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

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

Zoppi N, Chiarelli N, Cinquina V, Ritelli M et Colombi M 2015. La carence en GLUT10 conduit au stress oxydatif et à la signalisation TGFbeta non-canonique à médiation intégrine de l'alphavbeta3 liée à un désordre matriciel extracellulaire dans les fibroblastes cutanés du syndrome de tortuosité artérielle. *Hum Mol Genet* 24 : 6769-6787.

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

Tableau 1.

	SED: sous type clinique	Abbréviation	IP		Protéine
1	SED classique	SEDC	AD	Principal: <i>COL5A1</i> , <i>COL5A1</i>	Collagène type V
				Rare: <i>COL1A1</i> c.934C>T, p.(Arg312Cys)	Collagène type I
2	SED type classique	SEDCI	AR	<i>TNXB</i>	Tenascine XB
3	Cardio-valvulaire	SEDCV	AR	<i>COL1A2</i> (Mutations bialléliques conduisant à <i>COL1A2</i> NMD et absence de chaînes collagène pro $\alpha 2$ (I) chaînes collagène)	Collagène type I
4	SED Vasculaire	SEDCV	AD	Principal: <i>COL3A1</i>	Collagène type III
				Rare: <i>COL1A1</i> c.934C>T, p.(Arg312Cys) c.1720C>T, p.(Arg574Cys) c.3227C>T, p.(Arg1093Cys)	Collagène type I
5	SED Hypermobile	EDSH	AD	Inconnu	Inconnu
6	SED Arthrochalasique	SEDA	AD	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	
7	SED Dermatosparaxis	SEDD	AR	<i>ADAMTS2</i>	ADAMTS-2
8	SED Cypho-scoliotique	SEDC	AR	<i>PLOD1</i>	LH1
				<i>FKBP14</i>	FKBP22
9	Syndrome Cornée Fragile	BCS	AR	<i>ZNF469</i> <i>PRDM5</i>	ZNF469 PRDM5
10	SED Spondylodisplasique	SEDSp	AR	<i>B4GALT7</i>	$\beta 4$ GalT7
				<i>B3GALT6</i>	$\beta 3$ GalT6
				<i>SLC39A13</i>	ZIP13
11	SED Musculo contractural	SEDMC	AR	<i>CHST14</i>	D4ST1
				<i>DSE</i>	DSE
12	SED Myopathique	SEDM	AD ou AR	<i>COL12A1</i>	Collagène type XII
13	SED Parodontal	SEDP	AD	<i>C1R</i>	C1r
				<i>C1S</i>	C1s

Tableau 2.

Ancienne nomenclature et autres noms	Nomenclature de Villefranche	Nouvelle nomenclature	OMIM condition	Lieu	Gene	OMIM gene	Proteine	IP
GROUPE A: défauts dans la structure primaire et le traitement du collagène								
Gravis/SED I (forme grave) Mitis/SED II (forme atténuée)	Type Classique	SED Classique (SEDc)	130000	9q34.3	COL5A1	120215	Collagène type V	AD
			130010	2q32.2 17q21.33	COL5A2 COL1A1	120190 120150	Collagène type I p.(Arg312Cys)	
SED Artériel -Ecchymotique SED IV	Type Vasculaire	SED Vasculaire (SEDv)	130050	2q32.2 17q21.33	COL3A1 COL1A1	120180 120150	Collagène type III Collagène type I p.(Arg312Cys) p.(Arg574Cys) p.Arg1093Cys)	AD
/	/	SED Cypho-scoliotique (SEDc:-FKBP14)	614557	7p14.3	FKBP14	614505	FKBP22	AR
GROUPE C: Défauts dans la structure et la fonction de la myomatrice, l'interface entre le muscle et l'ECM								

		SED Type classique (SEDcl)	606408	6p21.3 3- p21.32	TNXB	600985	Tenascine XB	AR
/	/	SED Myopathique (SEDm)	616471	6q13- q14	COL12A 1	120320	Collagène XII	AD/ AR
GROUPE D: Défauts dans la biosynthèse des glycosaminoglycanes								
SED Progéroide	SED Type Progéroide SED Type Progéroide 1	SED Spondylo dysplasique (SEDsp - B4GALT7)	130070	5q35.3	B4GALT 7	604327	Galactosyltrans ferase I β4GalT7	AR
SED Progéroide type 2 SED β3GalT6- déficient	SED β3GalT6- déficient	SED Spondylo dysplasique (SEDsp- B3GALT6)	615349	1p36.3 3	B3GALT 6	615291	Galactosyltrans ferase II β3GalT6	AR
Syndrome du pied bot avec pouce en adduction SED Type Koshi SED Musculo contractural SED D4ST1-déficient		SED Musculo Contractural (SEDmc - CHST14)	601776	15q15. 1	CHST14	608429	Dermatane-4 sulfotransferas e-1	AR
		SED Musculo Contractural (SEDmc - DSE)	615539	6q22.1	DSE	605942	Dermatane sulfate epimerase-1	AR
GROUPE E : Défauts dans le processus du complément								
SEDVIII	SED Parodontique	SED Parodontique (SEDp)	130080	12p13. 31	C1R C1S	613785 120580	C1r C1s	AD
GROUPE F: Troubles des processus intracellulaires*								
SED Spondylo-Cheiro dysplasique		SED Spondylo-dysplasique (SEDsp - SLC39A13)	612350	11p11. 2	SLC39A 13	608735	ZIP13	AR
Syndrome de la Cornée fragile		Syndrome de la Cornée fragile (BCS)	229200 614170	16q24 4q27	ZNF469 PRDMS	612078 614161	ZNF469 PRDMS	AR AR
Formes non résolues de SEDS								
SED Hypermobilité III	Type Hypermobilité	SED Hypermobilité (SEDh)	130020	?	?		?	AD
Conditions non incluses dans le spectre SEDSPOUR								
Syndrome du cornet occipital	/	/	304150	Xq21.1	ATP7A	300011	ATP7A	X-L
FSED avec déficit en fibronectine	/	/						AD

X)								
Hypermobilité articulaire familiale (SED XI)	/	/						AD
SED lié à X avec hématome musculaire (SED V)	/	/						X-L
SED lié à la filamine A avec une hétérotopie nodulaire périventriculaire	/	/	300049	Xq28	FLNA	300017	Filamine A	X-L

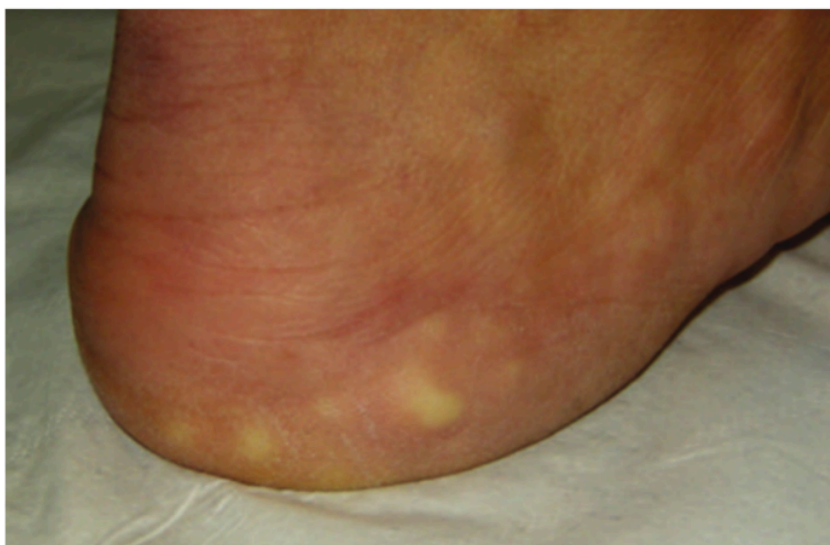
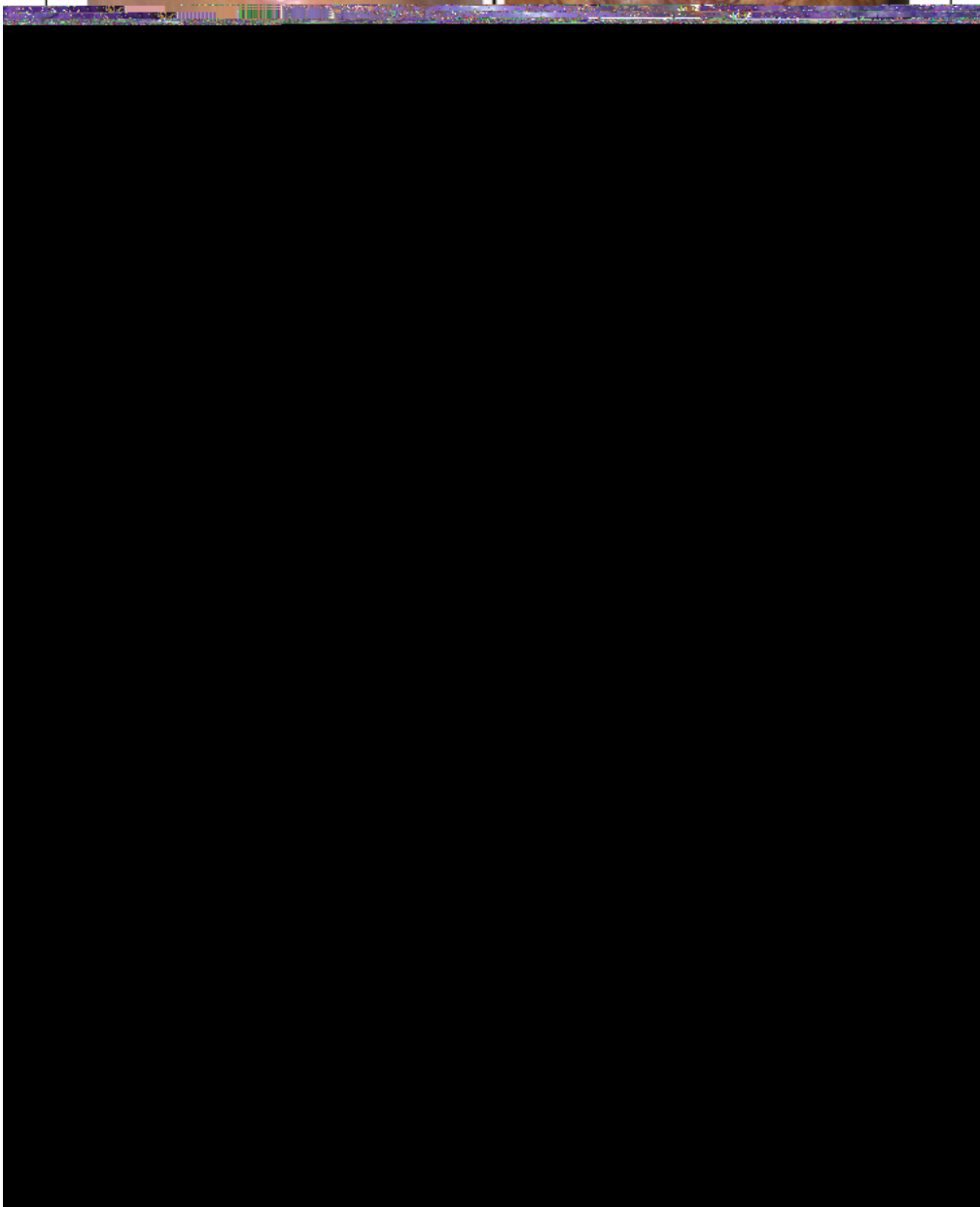
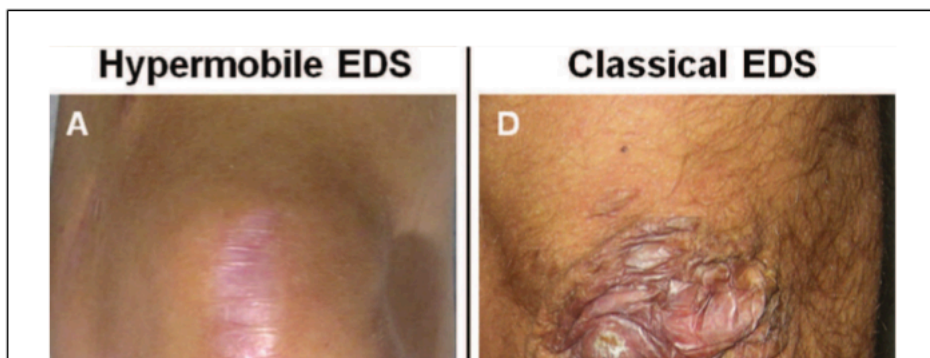


Figure 3. Piezogenic papules of the feet which are subcutaneous fat herniations through the fascia. They often appear as blanching white nodules only while bearing weight.



Abbreviation	IP	Genetic basis	Protein	Classical EDS subtypes
dEDS	AD	Major COL3A1, COL3A1 Rare COL4A1 c.284C>T, p.(Arg912Gly)	Type V collagen Type I collagen	1. Classical EDS
dEDS	AR	TNFR	Transin N1B	2. Classical-like EDS
dEDS	AR	TNFR	Transin N1B	2. Classical-like EDS
dEDS	AR	TNFR	Transin N1B	2. Classical-like EDS

OMIM	Gene	Locus	Gene	OMIM	OMIM condition	New Nomenclature	Villefranche nomenclature	enclosure and other	Inheritance
120160	COL1A2	7q21.3	COL1A2	120160	osteogenesis imperfecta type I	osteogenesis imperfecta type I	osteogenesis imperfecta type I	osteogenesis imperfecta type I	AR
604539	ADAMTSL2	5q35.3	ADAMTSL2	225410	Dermatosparaxis EDS (dEDS)	Dermatosparaxis type	Dermatosparaxis type	dermatosparaxis type	AD
120160	COL1A2	7q21.3	COL1A2	225320	Cardiac-valvular EDS (cvEDS)	Cardiac-valvular EDS (cvEDS)	/	/	AD
153454	PLOD1	1p36.22	PLOD1	225400	Kyphoscoliotic EDS (kEDS-PLOD1)	Kyphoscoliotic type	Kyphoscoliotic type	kyphoscoliotic type	AD
614505	FKBP14	7p14.3	FKBP14	614557	Kyphoscoliotic EDS (kEDS-FKBP14)	/	/	/	AD
600985	TNXB	6p21.33-p21.32	TNXB	606408	Classical-like EDS (clEDS)	Classical-like EDS (clEDS)	Classical type	classical type	AR
120320	COL12A1	6q13-q14	COL12A1	616471	Myopathic EDS (mEDS)	Myopathic EDS (mEDS)	/	/	AR
604327	B4GALT7	5q35.3	B4GALT7	130070	Spondylolyplastic EDS (spEDS-B4GALT7)	Spondylolyplastic type	EDS Progeroid type 1	EDS Progeroid type 1	AR
615291	B3GALT6	1p36.33	B3GALT6	615349	Spondylolyplastic EDS (spEDS-B3GALT6)	Spondylolyplastic type	β 3GalT6-deficient EDS	β 3GalT6-deficient EDS	AR
608429	CHST14	15q15.1	CHST14	601776	Musculocontractural EDS (mcEDS-CHST14)	Musculocontractural EDS (mcEDS-CHST14)	Musculocontractural type	clubfoot syndrome	AR
605942	DSE	6q22.1	DSE	615539	Musculocontractural EDS (mcEDS-DSE)	Musculocontractural EDS (mcEDS-DSE)	/	/	AR
605942	DSE	6q22.1	DSE	615539	Musculocontractural EDS (mcEDS-DSE)	Musculocontractural EDS (mcEDS-DSE)	/	/	AR
120150	COL1A1	17q21.31	COL1A1	130000	Classical EDS (cEDS)	Classical EDS (cEDS)	Classical type	classical type	AR
120150	COL1A1	17q21.31	COL1A1	130010	Vascular EDS (vEDS)	Vascular EDS (vEDS)	Vascular type	vascular type	AR
120150	COL1A1	17q21.31	COL1A1	130050	Vascular EDS (vEDS)	Vascular EDS (vEDS)	Vascular type	vascular type	AR
120150	COL1A1	17q21.31	COL1A1	130060	Atypical EDS (atEDS)	Atypical EDS (atEDS)	Atypical type	atypical type	AR

TABLE II. Regrouping of the Ehlers-Danlos Syndromes According to Underlying Genetic and Pathogenetic Mechanisms

TABLE II. (Continued)

Former nomenclature and other names	Villefranche nomenclature	New Nomenclature	OMIM condition	Locus	Gene	OMIM gene	Protein	IP
GROUP E: Disorders of complement pathway EDSVIII	EDS periodontitis	Periodontal EDS (pEDS)	130080	12p13.31	<i>C1R</i> <i>C1S</i>	613785 120580	C1r C1s	AD
GROUP F: Disorders of intracellular processes* Spondylocheirodysplastic EDS		Spondylocheirodysplastic EDS (spEDS-SLC39A413)	612350	11p11.2	<i>SLC39A413</i>	608735	ZIP13	AR
Brittle Cornea Syndrome		Brittle Cornea Syndrome (BCS)	229200 614170	16q24 4q27	<i>ZNF469</i> <i>PRDM5</i>	612078 614161	ZNF469 PRDM5	AR AR
Unresolved forms of EDS								
Hypermobile EDS III	Hypermobility type	Hypermobile EDS (hEDS)	130020	?	?		?	AD
Conditions not included in EDS spectrum anymore								
Occipital horn syndrome	/	/	304150	Xq21.1	<i>ATP7A</i>	300011	ATP7A	X-L AD
Fibrinectin-deficient (EDS X)	/	/						AD
Familial Articular hypermobility (EDS XI)	/	/						AD
X-linked EDS with muscle hematomas (EDS V)	/	/						X-L
Filamin A related EDS with periventricular nodular heterotopia	/	/	300049	Xq28	<i>FLNA</i>	300017	Filamin A	X-L

IP, inheritance pattern; AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; X-L, X-linked recessive.

*For EDS subtypes implemented in this category, the underlying pathophysiological mechanism is not readily understood, and classification within this subgroup is provisional, until further functional information becomes available.

- Minimal criteria suggestive for cEDS:
 - Major criterion (1): skin hyperextensibility and atrophic scarring
 Plus
 - Either major criterion (2): GJH
 - And/or: at least three minor criteria
 Confirmatory molecular testing is obligatory to reach a final diagnosis.
- Molecular basis

More than 90% of cEDS patients harbor a heterozygous mutation in one of the genes encoding type V collagen (*COL5A1* and *COL5A2*) [Symoens et al., 2012; Ritelli et al., 2013; Zoppi et al., 2015] (see also “Ehlers–Danlos Syndrome, Classical Type,” by Bowen et al., this issue). Rarely, specific mutations in the genes encoding type I collagen can be associated with a cEDS-phenotype. These include the heterozygous *COL1A1* c.934C>T, p.(Arg312Cys) substitution [Malfait et al., 2007a]. Patients harboring this mutation are particularly at risk for vascular rupture, whereas patients harboring other *COL1A1* arginine-to-cysteine substitutions are associated with other specific phenotypes (see also “Ehlers–Danlos Syndromes, Rare Types,” by Brady et al., this issue). Sodium Dodecyl Sulfate PolyAcrylamide Gel Electrophoresis (SDS PAGE) demonstrates the migration of an extra band in the cell fraction, and sometimes also in the medium fraction. This band, which disappears after reduction with β-mercaptoethanol, consists of disulfide-bonded α chains [Malfait et al., 2007b]. Furthermore, biallelic *COL1A2* mutations that lead to complete absence of the proα2(I) collagen chain may also present with a classical EDS-like phenotype, but these patients are at risk for developing severe cardiac-valvular problems. Moreover, inheritance of this condition is autosomal recessive (see also “Cardiac-valvular EDS,” below, and “Ehlers–Danlos Syndromes, Rare Types,” by Brady et al., this issue). SDS PAGE demonstrates complete absence of (pro-) α2 chains of type I (pro) collagen extracted from dermis [Schwarze et al., 2004; Malfait et al., 2006].
- Verification of clinical diagnosis

Molecular screening by means of targeted resequencing of a gene panel