



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Les syndromes d'Ehlers-Danlos

Ehlers-Danlos syndromes

D.-P. Germain

Service de génétique médicale, UFR des sciences de la santé Simon-Veil, université de Versailles–Saint-Quentin-en-Yvelines, 2, avenue de la Source-de-la-Bière, 78180 Montigny, France

Reçu le 13 novembre 2016 ; accepté le 12 juin 2017

MOTS CLÉS

Syndromes
d'Ehlers-Danlos ;
Tissu conjonctif ;
Matrice
extracellulaire ;
Hyperlaxité
articulaire ;
Hyperélasticité
cutanée ;
Maladies génétiques ;
Maladies
métaboliques ;
Protéoglycans

Résumé Les syndromes d'Ehlers-Danlos (SED) sont un groupe de maladies génétiques du tissu conjonctif caractérisées par une hyperélasticité cutanée, une hyperlaxité articulaire et une fragilité des tissus. Au-delà de ces caractéristiques communes, ils se distinguent les uns des autres par la présence ou l'absence de cicatrices cutanées, la variabilité des atteintes organiques et des variants génétiques différents. Il s'agit de maladies génétiques complexes, souvent invalidantes. La classification de Villefranche, établie en 1997, a défini 6 sous-types de SED mais de nombreuses autres formes rares ont été décrites depuis. À côté des classiques altérations de la synthèse du collagène sont à présent décrites des anomalies de la synthèse des glycosaminoglycans ou de l'organisation de la matrice extracellulaire dues à des déficits enzymatiques et de nombreux SED rares ou apparentés sont de facto des maladies métaboliques. Il n'existe pas de traitement curatif des SED mais il importe de porter un diagnostic précoce pour une prise en charge symptomatique optimale des patients et une prévention des complications évitables. Une approche multidisciplinaire, dans un centre de référence, un centre de compétence, un service de dermatologie ou un service de génétique médicale, est souhaitable. Nous présentons un état actuel des connaissances sur ces pathologies que la génétique a permis de démembler au fil des années.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Adresse e-mail : dominique.germain@uvsq.fr

<http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2017.06.017>
0151-9638/© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Ehlers-Danlos;
Connective tissue;
Joint hypermobility;
Skin
hyperextensibility;
Skin fragility;
Genetic diseases;
Metabolic diseases

Summary Ehlers-Danlos syndromes (EDS) are a heterogeneous group of inheritable connective tissue disorders characterized by skin hyperextensibility, joint hypermobility and cutaneous fragility with delayed wound healing. Over and above these common features, they differ in the presence or absence of various organ and tissue abnormalities, and differences in genetic causal mechanisms and degree of severity. They are complex and multisystem diseases, with the majority being highly disabling because of major joint problems and neurosensory deficiencies, and in some cases, they may be life-threatening due to associated complications, especially vascular disorders. In 1997, the Villefranche classification defined 6 subtypes of EDS. However, many other new variants have been described over the last years. The “historical” EDS were characterized by abnormalities in fibrillar collagen protein synthesis. More recently, disorders of synthesis and organization of the extracellular matrix have been shown to be responsible for other types of EDS. Thus, many EDS are in fact metabolic diseases related to enzymatic defects. While there is no curative treatment for any type of EDS, early diagnosis is of utmost importance in order to optimize the symptomatic management of patients and to prevent avoidable complications. Patients must be treated and monitored by multidisciplinary teams in highly specialized reference centers. In this article, we present the current state of knowledge on these diseases that continue to be elucidated thanks to new molecular genetic techniques.
© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Les syndromes d'Ehlers-Danlos (SED) sont un groupe de maladies génétiques du tissu conjonctif, caractérisées par une hyperélasticité cutanée, une hyperlaxité articulaire et une fragilité des tissus [1–5].

Les SED classique (anciens types I et II) et surtout hypermobile (ancien type III) représentent pratiquement 85 % des patients adressés en consultation et le type IV (vasculaire) environ 5 %. Les autres SED sont individuellement rares mais représentent un groupe d'affections génétiques mendéliennes dont les tableaux cliniques et les gènes responsables sont de mieux en mieux caractérisés grâce aux progrès de la génétique.

À la possible exception du type hypermobile, les SED sont tous des maladies monogéniques [3]. Les SED « historiques » sont dus à l'altération de la synthèse des trois principaux types de collagène (type V pour le SED classique, type I pour le SED arthrochalasique et type III pour le SED vasculaire). Pour les « nouveaux » types, plus récemment caractérisés, d'autres anomalies n'affectant pas directement le collagène ont été décrites. Il s'agit d'anomalies génétiques impliquant la synthèse et l'organisation de la matrice extracellulaire : anomalies de la synthèse des protéoglycans (SED progéroïde et SED musculo-contractural), de la conformation des protéines du réticulum endoplasmique (SED avec cyphoscoliose progressive, myopathie et déficit auditif), des facteurs de transcription (syndrome de la cornée fragile) ou des transporteurs du zinc (SED « spondylocheirodysplasie »). De nombreux SED sont en réalité des maladies métaboliques dues à des déficits enzymatiques sur les voies de biosynthèse des protéoglycans (Tableau 1).

Les SED sont généralement invalidants. Certains, comme le type classique, sont à l'origine d'un handicap en raison d'une atteinte articulaire et cutanée majeure ou de déficits sensoriels. D'autres, comme le SED hypermobile, sont surtout caractérisés par des plaintes fonctionnelles multiples et une symptomatologie douloureuse qui nécessitent, outre les soins, une écoute attentive et une prise en charge psychologique. Le type vasculaire peut, lui, menacer le pronostic

vital puisqu'il s'accompagne de complications vasculaires, digestives ou touchant l'utérus gravide.

Dans cet article, nous décrivons les différents SED selon l'état actuel des connaissances, afin de fournir au clinicien une vision synthétique de ces pathologies complexes mais de mieux en mieux démembrées et caractérisées (Tableau 1). On présentera dans un premier chapitre les SED « historiques », décrits dans la nosologie de Villefranche, comportant le SED classique, le SED cyphoscoliotique, le SED arthrochalasique et le SED de type dermatosparaxis, qui sont des maladies génétiques rares, de transmission mendélienne avec une atteinte cutanée et articulaire, le SED vasculaire dont la gravité est représentée par ses complications, et le SED hypermobile qui se différencie des précédents par l'absence de gène identifié et d'atteinte cutanée, la prédominance féminine et ses frontières floues avec le syndrome d'hypermobilité familiale avec lequel il semble former un *continuum* clinique. Un deuxième chapitre sera consacré aux SED de description plus récente, dont beaucoup sont des maladies métaboliques de la matrice extracellulaire, rares, de transmission le plus souvent autosomique récessive.

Les SED « historiques »

Le SED classique (types I et II)

Le SED classique regroupe les types I (*gravis*) et II (*mitis*) de l'ancienne classification de Berlin. Sa prévalence est estimée à 1/20 000 mais ce chiffre est incertain puisque ne reposant pas sur les fréquences alléliques.

Sur le plan clinique, le SED classique associe [4] :

- des critères majeurs (la présence de trois de ces critères est indispensable au diagnostic) : hyper-extensibilité cutanée (Fig. 1), cicatrices atrophiques étendues (Fig. 1 et 2), hypermobilité articulaire souvent appréciée par le score de Beighton (Fig. 3 et Tableau 2), touchant les grosses et les petites articulations, de sévérité

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8711301>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8711301>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)