

Fiches info de l'asbl GESED

Groupe d'Entraide des Syndromes d'Ehlers-Danlos



L'établissement du diagnostic du Syndrome d'Ehlers-Danlos

par le Docteur Malfait, UZ Gent

Traduit du néerlandais par Philippe Dumont

Ce document est la propriété de l'asbl GESED.

Toute reproduction, en tout ou partie, est soumise à l'approbation du conseil d'administration du GESED

L'établissement du diagnostic du Syndrome d'Ehlers-Danlos

par le Docteur Malfait, UZ Gent

Traduit du néerlandais par Philippe Dumont

Le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) est une entité importante parmi les maladies héréditaires du tissu conjonctif, et se caractérise par une variété de manifestations cliniques, qui sont le résultat d'une fragilité du tissu conjonctif de nombreux tissus et organes.

Dans le SED, plusieurs sous-types sont reconnus sur la base de leurs caractéristiques cliniques, leur mode de transmission et, s'il est connu, le défaut génétique sous-jacent.

La classification qui est utilisée à ce jour, la classification dite «de Villefranche», distingue 6 sous-types, parmi lesquels le classique, l'hypermobile et le vasculaire sont les plus fréquemment rencontrés, et les sous-types cypho-scoliotique, l'artrochaliasis, et le dermatosparaxis comprenant des entités très rares. Bon nombre de ces sous-types ont pour origine un défaut génétique («mutation») dans l'un des gènes codant les protéines de collagène formant des fibres ou fibrillaire (collagène de type I, III et V), ou dans les protéines (enzymes) impliquées dans la voie de biosynthèse de cette protéine de collagène.

Il n'est pas toujours facile pour les patients présentant des symptômes du SED de s'identifier à un juste sous-type. Les raisons en sont les chevauchements cliniques qui existent entre différents sous-types et entre le type hypermobile du SED et de syndrome d'hypermobilité bénigne ; d'autre part, l'absence fréquente d'un test simple et fiable clinique et/ou d'un test de laboratoire pour certains sous-types (par exemple le type hypermobile), et le fait qu'il existe plusieurs variantes qui ne peuvent être classées dans l'un des six sous-types connus, et dont le gène causal sous-jacent n'est toujours pas connu.

Pour beaucoup de sous-types, mais malheureusement pas pour tous, des analyses en laboratoire existent pour confirmer le diagnostic.

Voici comment nous sommes parvenus à poser le diagnostic du SED et le sous-typage corrects.

Gènes et SED

Les gènes sont porteurs des caractères héréditaires. L'homme est composé de cellules, qui, pour tout le monde, a pour origine la division d'un ovule fécondé. Le matériel génétique est constitué de très

longues molécules d'ADN, qui peuvent être vues au microscope sous une forme enroulée et connues comme étant les chromosomes.

Un gène est constitué d'un morceau d'ADN, qui porte le code pour une protéine. Ce code est composé des blocs de construction séquentielle de l'ADN, les prétendues bases qui, comme les perles d'un collier se trouvent l'une à côté de l'autre.

Deux cordons d'ADN forment la fameuse «double hélice», dans laquelle les brins sont complémentaires les uns des autres. La séquence de base d'un gène détermine quelle protéine sera construite.

Un gène se compose généralement de petits morceaux d'ADN ("exon"), qui sont interrompus par des morceaux de l'ADN non codés ("intron").

Il est important de savoir que nous avons deux copies de chaque gène: l'une dont nous avons hérité de notre mère et l'autre de notre père.

Si un gène est actif, les deux doubles sont lus par les enzymes et copiés vers une molécule simple d'ARN («transcription»). De cet ARN sont alors découpés les introns non-codants, de telle sorte qu'un court « brin » est créé, qui est appelé l'ARN messenger, ou de l'ARNm. Cette molécule d'ARNm est ensuite «traduite» en une protéine (voir figure 1).

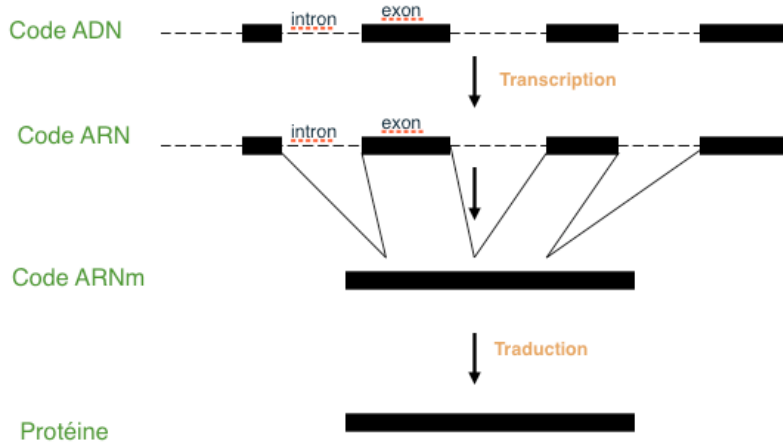


Figure 1

Les protéines sont constituées d'acides aminés, le code d'ADN comprenant une séquence de blocs de trois bases (codon) dont chacun porte le code pour un acide aminé particulier. Il y a aussi des codons de départ et d'arrêt, indiquant le début et la fin d'un gène.

Chaque gène contient un code qui détermine dans quelle cellule est actif un gène. Ce code, le promoteur, se trouve généralement au début du gène. Toutes les cellules nucléées contiennent exactement la même information génétique. Les types de cellules, à partir desquels notre corps est construit, diffèrent les uns des autres parce que seuls certains de leurs gènes sont actifs.

Pour la recherche de mutations dans l'ADN, il n'est pas déterminant que l'ADN soit isolé d'une cellule. Pour l'enquête de l'ARNm, ou la protéine, qui est codée par le gène, les cellules dans lesquelles le gène correspondant est activé, doivent, cependant être utilisées (pour le SED, ce sont généralement des fibroblastes, obtenu à partir d'une biopsie de la peau).

Comment un diagnostic correct et approprié de sous-typage est-il déterminé ?

Le diagnostic du SED est déterminé en premier lieu sur la base des résultats cliniques. Une bonne histoire personnelle, en d'autres termes la cartographie des symptômes et la progression de la maladie, sont cruciaux. Une attention particulière doit être donnée à tous les phénomènes qui peuvent survenir avec le SED et les troubles des tissus conjonctifs en général (tableau 1).

En outre, une anamnèse familiale est importante. Cela signifie qu'une généalogie sur trois générations est également étudiée en mettant un accent particulier sur les symptômes qui peuvent apparaître dans les troubles du tissu conjonctif.

Enfin, un bon examen physique est une bonne aide pour le diagnostic et le sous-typage du SED.

Pour chaque sous-type du SED, des critères cliniques majeurs (major) et mineurs (minor) étaient établis dans la classification de Villefranche. Un critère majeur a une grande valeur diagnostique,

car il est rare dans d'autres maladies et dans la population en général.

Pour les différents types de SED, les critères relatifs à l'élasticité de la peau, la tendance à des ecchymoses, et une hypermobilité articulaire - bien sûr -, se chevauchent et sont des caractéristiques communes du SED. La présence d'un ou plusieurs critères majeurs est nécessaire pour établir le diagnostic.

Les critères mineurs sont d'une valeur de diagnostic moindre et, en l'absence d'un critère majeur, insuffisants pour établir un diagnostic, mais ils soutiennent le diagnostic et peuvent également contribuer à la délimitation des différents sous-types.

Lorsque cela est possible, le diagnostic doit être confirmé par un test de laboratoire, mais comme déjà indiqué, ce n'est pas possible pour tous les sous-types.

Diagnostic en laboratoire du SED

Analyse biochimique

Dans le diagnostic de laboratoire du SED, l'utilisation du tissu conjonctif de culture des cellules est faite, en premier lieu, à partir d'une biopsie de la peau (fibroblastes). Ces cellules (fibroblastes) constituent le collagène de type I, III et, dans une moindre mesure, le type V. Par le biais d'une analyse biochimique (SDS-PAGE), des différences quantitatives et / ou qualitatives de ces protéines de collagène peuvent être détectées.

Cette recherche est principalement très sensible à dépister les défauts de collagène de type III, qui sont responsables du SED vasculaire.

| | |
|-------------------------------------|--|
| Peau | <ul style="list-style-type: none"> • Existe-t'il une fragilité de la peau ? • La plaie guérit normalement ? • Constate-t-on des cicatrices d'apparence normale ? • Jamais eu de chirurgie ? Si c'est le cas, des complications ? |
| Vaisseaux sanguins | <ul style="list-style-type: none"> • Des ecchymoses ou des hématomes ? • Problèmes menstruels ? • Des saignements abondants ? • Varices ? |
| Os, muscles et articulations | <ul style="list-style-type: none"> • Trouble congénital de la hanche ? Pieds « bots » ? • Développement neuromoteur ? • Une agilité remarquable ? • Entorses de la cheville ? • Dislocations, subluxations ? Si oui, quelles articulations, dans quelles circonstances ? Combien de fois ? Quel traitement ? • Douleurs ? Si oui, où ? Durée ? Quels sont les traitements ? • Orthèses ? • Fractures ? |
| Autres | <ul style="list-style-type: none"> • Quels sports ? • Quelle occupation ? • Quels médicaments ? • Endurance ? • Problème de fatigue ? Difficulté à trouver le sommeil ? • Vue ? • Croissance ? • Problèmes dentaires ? • Les problèmes cardiaques ? • Problèmes gastro-intestinaux ? • Problèmes urinaires? Problèmes gynécologiques ? • Complications pendant la grossesse et/ou l'accouchement ? |

Tableau 1

En outre, cette analyse montre aussi des anomalies spécifiques dans la biosynthèse du collagène de type I, qui sont à la base des sous-types cyphoscoliotique, artrochaliasis, et dermatosparaxis. Cette étude n'est pas assez sensible pour détecter les défauts dans le collagène de type V responsable du SED classique.

En ce qui concerne le SED hypermobile, dont le défaut génétique sous-jacent est en grande partie inconnu, cette étude n'a révélé aucune anomalie. Les études biochimiques peuvent

cependant aider à mieux établir un diagnostic moléculaire chez les patients où, en fonction des caractéristiques cliniques seules, un diagnostic différentiel avec le vasculaire, cypho-scoliotique, artrochaliasis, et dermatosparaxis est difficile.

Analyse d'urine

Pour le type rare «cypho-scoliotique», un test urinaire spécifique est disponible et permet d'avaliser avec une grande certitude le diagnostic.

Ce sous-type du SED est causé par un défaut dans l'enzyme lysylhydroxylase, qui joue un rôle important dans la biosynthèse de collagène de type I et dans la formation de réticulations de fibres de collagènes. À la suite de la carence en lysylhydroxylase, un ratio anormal de lysylpyridinoline sur l'hydroxyllysylpyridinoline, métabolites de collagène de type I, sera observé. Cette analyse d'urine est normale dans les autres formes de SED.

Analyse moléculaire

Pour les sous-types où la cause sous-jacente du gène (ou des gènes) est connue, l'analyse moléculaire de ces gènes est possible.

Ici, le code génétique de ces gènes est démêlé, au moyen de séquençage des bases, soit sur l'ADN (isolé à partir des globules blancs qui peuvent être obtenus au moyen d'un échantillon de sang ou une biopsie de peau) ou soit sur l'ARNm (qui peut être isolé à partir d'une biopsie de la peau, mais pas à partir des globules blancs).

Comme le montre le tableau 2, il y a de nombreux gènes impliqués dans le SED, et d'ailleurs nous ne connaissons pas tous les gènes impliqués dans le SED. Afin de détecter la mutation, un grand nombre d'anomalies des gènes doivent souvent être examinés.

En outre, il y a presque dans chaque famille prise isolément, une mutation unique de l'ADN qui est la cause de la maladie. Ces recherches demanderont un travail intensif, et prendront généralement plusieurs mois.

Pour le SED classique, nous avons ajouté un test spécifique ("COL5A1 tests allèle-nul») qui peut facilement vérifier si les deux copies du gène COL5A1 (qui, avec le gène COL5A2, code le collagène de type V) sont actives. Le SED classique est, dans environ la moitié des cas, causé par un défaut qui résulte de la non-activité d'une copie COL5A1.

Ce test sur le COL5A1 est effectué nécessairement sur l'ADN et ARNm, une culture de fibroblastes doit donc être disponible. Il peut, chez une personne atteinte de SED classique, montrer de manière relativement simple et rapide, que le collagène V est défectueux mais il ne détecte pas la mutation exacte dans le gène COL5A1, et devrait être complétée

par une analyse des mutations par séquençage de COL5A1.

Analyse ultrastructurale

Pour quelques sous-types du SED, une analyse ultrastructurale des fibrilles de collagène, au moyen de recherches au microscope électronique, peut contribuer au diagnostic.

Ce n'est que pour le sous-type dermatosparaxis que des anomalies ultrastructurales de collagène sont pathognomoniques. Dans ce cas, les fibrilles de collagène ont, dans la section transversale, perdu leur structure typique circulaire, et forment une structure de type «hiéroglyphe». Quand ces déformations

sont vues, elles confirment le diagnostic de SED dermatosparaxis.

Dans la forme classique du SED, des anomalies typiques de collagène sont aussi généralement observées, sous la forme d'agrégats de collagène, des fibres de gros diamètres aux contours irréguliers, également connus sous le nom de collagène en "choux-fleurs".

Dans les autres sous-types du SED, des anomalies ultrastructurales dans l'architecture des fibrilles de collagène ne sont pas suffisamment sensibles ou spécifiques pour poser le diagnostic de SED ou pour que le sous-type spécifique puisse être identifié, cette analyse n'est donc pas contributive dans ces cas.

Tableau 2 : La classification des syndromes d'Ehlers-Danlos selon la nosologie de Villefranche avec mode de transmission, les gènes responsables et les protéines, les caractéristiques cliniques majeures et le diagnostic de laboratoire

| Sous-type | AD/ AR | Gène | Protéine | Caractéristiques cliniques majeures | Diagnostic de laboratoire |
|--------------------------|-----------|-------------------|--------------------------------------|---|--|
| Classique | AD | COL5A1, COL5A2 | Collagène type V | <ul style="list-style-type: none"> Hyper extensibilité de la peau Cicatrices atrophiques Hypermobilité articulaire | <ul style="list-style-type: none"> COL5A1 test allèle-nul (fibroblastes) Analyse moléculaire de COL5A1 en COL5A2 (sang) |
| Hypermobile | AD | Non connu | Non connu | <ul style="list-style-type: none"> Hypermobilité articulaire généralisée Fragilité de la peau | Non disponible |
| Vasculaire | AD | COL3A1 | Collagène type III | <ul style="list-style-type: none"> Peau fine et transparente Caractéristiques faciales Ecchymoses importantes Ruptures artérielle, intestinale et de l'utérus | <ul style="list-style-type: none"> Analyse biochimique du collagène type III (fibroblastes) Analyse Moléculaire de COL3A1 (sang) |
| Cypho-scoliotique | AR | PLOD-1 | Lysyl hydroxylase-1 | <ul style="list-style-type: none"> Hypermobilité articulaire généralisée Hypotonie musculaire Cypho-scoliose progressive Fragilité et rupture du globe oculaire | <ul style="list-style-type: none"> Analyse du ratio urinaire LP/HP (urine) Analyse moléculaire de PLOD-1 (sang) |
| Arthrochalis | AD | COL1A1, COL1A2 | Collagène type I (effacement exon 6) | <ul style="list-style-type: none"> Luxation congénitale bilatérale de la hanche Hypermobilité articulaire sévère et luxations récidivantes | <ul style="list-style-type: none"> Analyse biochimique du collagène type I (fibroblastes) Analyse moléculaire de COL1A1 et COL1A2 (sang) |
| Dermatosparaxis | AR | ADAMTS2 | Procollagène-I-N-proteinase | <ul style="list-style-type: none"> Fragilité sévère de la peau Ecchymoses importantes | <ul style="list-style-type: none"> Analyse biochimique du collagène type I (fibroblastes) Analyse moléculaire de ADAMTS2 (sang) |

AD: autosomique dominant / AR: autosomique récessif

Conclusion

Le SED se compose d'un large spectre de différentes images cliniques, qui peuvent être causées par des erreurs dans un grand nombre de gènes différents.

Le diagnostic et le sous-typage du SED se base - en première instance - sur les résultats cliniques.

Pour beaucoup, mais pas tous les sous-types du SED, le gène causal est connu, et un diagnostic moléculaire peut être effectué au moyen de tests ADN.

Pour certains sous-types (principalement vasculaire, cypho-scoliotique, artrochaliasis et dermatosparaxis) l'analyse biochimique du collagène est significative.

Pour le type cypho-scoliotique, il existe un test d'urine rapide et sensible qui peut confirmer le diagnostic.

Une recherche ultrastructurale des fibrilles de collagène est principalement utile en ce qui concerne le sous-type classique Dermatoparaxis, mais ce n'est pas le cas pour les autres sous-types du SED.

Si déjà ces recherches se déroulent normalement, cela ne signifie pas que le diagnostic du SED est exclu.

Docteur Malfait, UZ Gent