

Association des Malades du Syndrome d'Ehlers-Danlos

Maladie des Tissus Conjonctifs et du Collagène

## **Les avancées scientifiques et médicales dans la lutte contre le syndrome d'Ehlers-Danlos**

### **Introduction**

**Ce document a été rédigé à la demande de :**

**L'Association A.M.S.E.D génétique (SED66)**

à l'intention des malades atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) afin de présenter les avancées scientifiques récentes les plus marquantes concernant ce groupe de maladies génétiques.

Ces avancées publiées dans la littérature scientifique ont été présentées et discutées par les chercheurs, les cliniciens et les malades lors du « **1st International Symposium on Ehlers-Danlos Syndrome** » organisé par Anne de Paepe, Fransiska Malfait, leur équipe du « Centre for Medical Genetics » de l'Université de Ghent (Belgique) et Peter Byers (Seattle, USA).

Je voudrais souligner que cette manifestation d'envergure internationale et de grande qualité, qui s'est tenue à Ghent du 8-11 septembre 2012, marque une mobilisation forte de la communauté scientifique et médicale vers une meilleure compréhension et prise en charge du (des) syndrome(s) d'Ehlers-Danlos (SED).

La présence majeure des associations de malades témoigne également de la préoccupation des chercheurs et des cliniciens quant à la situation douloureuse des patients confrontés non seulement à la maladie mais également parfois à l'errance diagnostique, à une prise en charge encore largement insatisfaisante, et à l'absence de traitement.

Le temps de la recherche n'est malheureusement pas celui des malades. Cependant, le Congrès de Ghent témoigne d'avancées significatives de la communauté scientifique qui permettent de commencer à mieux comprendre, faire connaître et prendre en charge cette maladie génétique aux conséquences souvent dévastatrices.

1. *Le Syndrome d'Ehlers-Danlos ou plutôt Les SyndromeS d'Ehlers-Danlos (SED) !*
2. *La pathogénie du SED, de nouvelles pistes s'ouvrent ...*
3. *La mise à jour de la classification de Villefranche: une nécessité et un chantier en cours*
4. *Le SED « classique » et de nouveaux variants*
5. *Le SED hypermobile : Un défi scientifique et médical et des malades en souffrance...*
6. *Le SED vasculaire : des avancées majeures*
7. *Les SED : des progrès mais encore des multiples challenges ...*
8. Remerciements
9. Bibliographie

#### **Avertissement**

**Ce document respecte strictement la confidentialité des données scientifiques non publiées. Il ne s'agit pas d'un article scientifique soumis à comité de lecture, ni d'une revue exhaustive de la littérature. Pour plus de précisions, il est indispensable de se référer aux publications citées et à la littérature scientifique dans le domaine. Les informations médicales fournies sont relativement générales et ne peuvent en aucun cas se substituer à une consultation au sein d'une équipe médicale spécialisée dans la prise en charge de ces pathologies. Il est la propriété d'AMSED Génétique(SED66), si vous souhaitez l'utiliser mettre le lien suivant :**

<http://www.amsed-genetique.com/media/PDF/Les%20avancees%20scientifiquesmedicales%20dans%20la%20lutte%20contre%20le%20syndrom1.pdf>

<http://www.amsed-genetique.com/pages/la-recherche.php>

## 1. *Le Syndrome d'Ehlers-Danlos ou plutôt Les Syndromes d'Ehlers-Danlos (SED) !*

Le syndrome, ou plutôt les syndromes d'Ehlers-Danlos (SED) regroupe un ensemble d'atteintes génétiques des tissus conjonctifs, affectant en premier lieu un de ses constituants, le collagène, et se caractérise par une extraordinaire hétérogénéité [1].

La diversité des SED est due à des bases génétiques et biochimiques multiples qui se traduisent par un large spectre d'expression clinique.

Bien que le SED ait été longtemps considéré comme une pathologie mineure, voire anecdotique, il est maintenant reconnu qu'il provoque des manifestations sévères.

Celles-ci, associées à un syndrome douloureux persistant, contribuent à un handicap physique important et une forte dégradation de la qualité de vie des patients atteints. Les complications potentielles du SED « vasculaire » sont majeures et mobilisent en particulier chercheurs et médecins.

Afin de répondre à l'attente des patients en termes de diagnostic et de traitement, il est indispensable de mieux comprendre les mécanismes du SED.

Pour cerner l'ampleur de cette tâche, il faut réaliser que les **chercheurs doivent élucider les conséquences non pas d'une seule mais de multiples mutations**, que ces mutations affectent non pas un seul mais plusieurs types de collagène, et que les conséquences fonctionnelles de ces mutations sont très variables d'un malade à l'autre et en fonction de l'évolution de la pathologie.

Un degré de complexité supplémentaire est apporté par les progrès de la génétique et de la biologie remettant en cause le dogme selon lequel le SED est au sens strict une maladie du collagène.

En effet :

1. De nouveaux variants de SED ont été identifiés dus, non pas à des mutations du collagène, mais à des mutations des gènes d'autres constituants de la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs, par exemple celui de la tenascin X [2] ou des protéoglycanes [3].

2. Des travaux récents ont montré que les défauts des interactions entre les collagènes et d'autres constituants matriciels, entre les collagènes et les molécules de la surface cellulaires (*par exemple* des molécules d'adhésion, les intégrines) jouent un rôle majeur dans l'altération des qualités fonctionnelles et structurales des tissus conjonctifs observée dans le SED.

3. Des mutations au niveau de gènes impliqués dans le trafic intracellulaire des protéines et dans les cascades de signalisation (c'est à dire des déficiences intra- et non plus extracellulaires) ont été identifiées chez des patients diagnostiqués SED.

Cette découverte est **majeure** car elle ouvre la piste de perturbations cellulaires impliquées dans le SED et pourrait permettre de comprendre certains symptômes dont le lien avec l'atteinte des tissus conjonctifs semble, *a priori*, peu évident.

Bien que ces pistes de recherche restent à explorer, elles permettent de mieux appréhender la complexité des SED et de leur symptomatologie.

Vers cet objectif, le développement de modèles animaux, en particulier de souris dont les gènes d'intérêt ont été « invalidés » c'est-à-dire inactivés par des techniques de biologie moléculaire fournit des outils essentiels à l'élucidation des conséquences phénotypiques du défaut de ces gènes [4,5].

## **2. *La pathogénie du SED, de nouvelles pistes s'ouvrent ...***

Il n'existe pas un mais des collagènes qui présentent des structures et des distributions tissulaires différentes (excellente revue en langue française [6]).

Ce sont des molécules qui comprennent plusieurs modules et dont la synthèse et l'assemblage intra- et extra-cellulaire fait intervenir des mécanismes complexes [7].

A l'intérieur des cellules des tissus conjonctifs, différentes enzymes, telles que la lysylhydroxylase génétiquement déficiente dans le SED cypho-scoliotique, sont impliquées dans la maturation du collagène.

L'implication de mutations au niveau des protéines dites « chaperons » (Hsp47, FKBP14, qui contribuent au repliement correct de la molécule de collagène) dans des variants de SED commence à être identifiées [8].

De plus, l'accent est mis sur l'organisation du collagène et d'autres composants matriciels sous forme de « supra-structures » assurant non seulement l'architecture des tissus conjonctifs mais également la régulation des fonctions cellulaires via les interactions entre la matrice et les cellules des différents tissus [9].

Une voie de recherche importante est celle de la réponse de stress du réticulum endoplasmique (organelle cellulaire dans lequel est synthétisé le collagène) provoquée par le mauvais repliement des collagènes mutés.

Cet événement dérégule toute une cascade de signalisation intracellulaire pouvant aboutir à la mort cellulaire ou « apoptose » [10].

### **Il s'agit d'une découverte majeure pour deux raisons :**

1. Elle montre que les conséquences du SED ne sont pas limitées à la matrice, mais affectent aussi la composante cellulaire des tissus conjonctifs ;
2. Elle ouvre de nouvelles pistes d'intervention thérapeutique au moyen de molécules capables de restaurer l'homéostasie cellulaire.

### **3. *La mise à jour de la classification de Villefranche: une nécessité et un chantier en cours...***

En raison de la découverte de multiples formes cliniques, de l'identification de nouvelles anomalies génétiques et du progrès des connaissances fondamentales concernant la pathogénie du SED [1], tant les scientifiques que les cliniciens s'accordent sur la nécessité d'une mise à jour de la Classification de Villefranche et des critères de Beighton.

Cette actualisation représente une demande forte des patients, qui se trouvent souvent en errance diagnostique et qui souffrent de l'absence de prise en charge médicale, paramédicale et pharmacologique, et parfois pire encore d'une prise en charge inappropriée.

Les discussions portent actuellement sur la création d'un consortium international incluant les associations de malades, afin de parvenir à cette mise à jour qui représente un défi majeur car doivent être pris en compte à la fois les critères cliniques, génétiques et biochimiques.

Il apparaît clairement que le continuum et « l'overlap » entre les manifestations cliniques des SED et l'identification de bases moléculaires multiples rendent difficiles l'établissement d'une classification satisfaisante, en particulier à l'usage des cliniciens.

Un consensus s'établit sur la reconnaissance de sous-types au sein de la classification actuelle et de variants en fonction de critères cliniques et génétiques.

Nous présentons ci-dessous un état des connaissances sur lequel se fonde le chantier en cours d'une nécessaire actualisation de la classification de Villefranche [1].

### **4. *Le SED « classique » et de nouveaux variants***

Le diagnostic du SED classique est basé sur trois critères cliniques principaux qui sont une hyperextensibilité cutanée, une hyperlaxité articulaire et des cicatrices atrophiques, associés à une série de critères plus « mineurs ».

De manière générale, l'absence (ou le faible nombre) d'études systématiques, randomisées tant cliniques, biochimiques que génétiques est un frein majeur à la caractérisation précise des types et sous-types de SED et par conséquent à leur prise en charge.

Cependant, dans le cas du SED « classique » selon la classification de Villefranche, une étude menée sur une cohorte de 126 patients [11] établit clairement que la déficience du collagène de type V (collagène fibrillaire quantitativement minoritaire mais jouant un rôle important dans la formation des fibres via une séquence propeptidique N-terminale de grande taille) est prédominante.

Des mutations au niveau du gène *COL5A1* et en plus faible proportion du *COL5A2* ont été établies comme les principales causes génétiques. Néanmoins, deux points importants sont à souligner :

1. Il semble difficile d'établir une corrélation entre la sévérité des manifestations cliniques et le type de mutation (haplo-déficience, mutation structurale) [12].

2. Dans le cas d'un nombre significatif de patients (env 10%), aucune mutation au niveau des *COL5A1* et *5A2* n'a pu être mise en évidence. Plusieurs mutations du collagène de type I, collagène fibrillaire majoritaire, constituant en particulier de la trame osseuse, produisent des phénotypes proches de celui du SED « classique ».

Des défauts de la tenascine X doivent également être considérés comme à l'origine de « variants » de la forme classique et sont proposés comme sous-types dans la classification de Villefranche [1].

Un « overlap » entre les signes cliniques observés chez ces patients et d'autres maladies génétiques comme l'ostéogenèse imparfaite et certaines myopathies complique le diagnostic et la prise en charge de ces patients.

#### 5. ***Le SED hypermobile : Un défi scientifique et médical et des malades en souffrance...***

Le SED « hypermobile » est un véritable « challenge » pour le clinicien.

En l'absence de marqueur biochimique et génétique, la définition clinique et nosologique reste débattue.

La classification de Villefranche basée sur l'hypermobilité articulaire évaluée selon le score de Beighton [13] et l'hyperextensibilité cutanée (dont les critères sont mal définis) est insuffisante et ne permet pas une distinction claire entre un SED et un syndrome d'hypermobilité familiale (*Joint Hypermobility Syndrome*).

Traditionnellement, cette forme de SED reste parfois considérée comme une pathologie de sévérité modérée.

Cependant, le témoignage des patients et des médecins attire une attention grandissante sur la gravité des complications associées à ce SED.

Parmi celles-ci, des luxations à répétition, des atteintes cutanées, un syndrome douloureux fort et persistant, une asthénie chronique, conduisent à un handicap physique majeur, et à l'isolement social et souvent à une détresse émotionnelle profonde.

**La sévérité du tableau clinique** est combinée à l'errance médicale (confusion parfois avec la fibromyalgie), des interventions chirurgicales délicates et parfois délétères, une incompréhension de l'environnement, qui ont des conséquences dévastatrices sur l'état physique, et émotionnel des patients qu'il est urgent de prendre en compte [14].

La prévalence du SED hypermobile chez la femme, le rôle des facteurs hormonaux,

l'aggravation de la symptomatologie avec l'âge sont autant d'éléments qui restent incompris.

La description de symptômes qui ne semblent pas à première vue associés à une maladie du tissu conjonctif complique le diagnostic et conduisent à des diagnostics ou des interventions médicales erronées.

Les bases génétiques du SED hypermobile restent encore largement inconnues.

L'étude ultrasturculaire des anomalies du collagène suggère un défaut de l'assemblage des fibres, bien que jusqu'à présent les études génétiques aient exclu les principaux types de collagène fibrillaires.

Des travaux ont mis en cause une haplodéficiencia pour la tenascine X [15].

L'analogie entre le phénotype des souris invalidées pour les petits protéoglycanes matriciels suggère que ce groupe de molécules pourrait constituer une piste de recherche intéressante [16].

Si l'impact du SED « hypermobile » sur la qualité de vie est de mieux en mieux reconnu, les défis sont nombreux, comme il en a été discuté en table ronde:

- Atteindre un consensus sur les tests cliniques, améliorer la qualité de la prise en charge,
- Evaluer l'intérêt de la physiothérapie qui constitue le principal mode de prise en charge des troubles musculo-squelettiques (chez l'enfant et l'adulte) par des études scientifiques aux moyens de tests validés,
- Mieux informer et éduquer le personnel médical.

L'identification des bases moléculaires biochimiques et génétiques de cette pathologie reste un « challenge » pour les chercheurs. Les recherches dans ce domaine sont absolument primordiales.

## **6. Le SED vasculaire : des avancées majeures**

Le SED vasculaire est moins fréquent que les formes « classique » et « hypermobile » mais est associé à un pronostic plus péjoratif en raison du risque d'accident vasculaire et de rupture viscérale (intestin, utérus).

La fragilité généralisée des vaisseaux artériels et veineux qui domine le tableau clinique est associée à des critères cutanés incluant une peau translucide, fine et fragile, susceptible aux hématomes.

Le SED vasculaire qui se transmet selon un mode autosomique dominant, est du à des mutations ponctuelles au niveau du gène *COL3A1* codant pour le procollagène de type III [17].

Ces mutations affectent principalement la formation de la triple hélice de collagène, sa maturation et son exportation à l'extérieur de la cellule.

Le collagène III étant principalement représenté au niveau de la matrice de la paroi des vaisseaux, sa déficiencia altère la solidité des parois vasculaires.

En raison de la gravité potentielle des complications vasculaires, de gros efforts ont été mis en oeuvre qui ont permis des progrès significatifs de la prise en charge du SED

vasculaire en termes de diagnostic génétique, d'intervention chirurgicale et de traitement pharmacologique [18].

En ce qui concerne le diagnostic génétique, il faut souligner que l'avancée des techniques de séquençage permet maintenant d'identifier à partir d'un prélèvement sanguin plus de 95 % des mutations communes ou plus rares connues pour être impliquées dans un SED vasculaire [1].

En terme pharmacologique, une avancée significative a également vu le jour avec la réalisation d'une étude multicentrique randomisée réalisée majoritairement par des équipes françaises, connue sous l'acronyme « BBEST study » [19].

Cette étude a apporté pour la première fois la preuve de l'efficacité de l'administration préventive d'un médicament, le céliprolol (appartenant à la famille des  $\alpha$ -bloquants à action antagoniste des récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$  et agoniste  $\alpha_2$ ) sur le risque de complications vasculaires.

Il est important de noter que la poursuite de cette étude sur une durée plus longue a confirmé la diminution du risque de complication chez les patients traités par ce médicament.

D'autre part, l'étude du mécanisme du bénéfice apporté semble indiquer qu'il relèverait moins d'un effet sur les paramètres hémodynamiques, contrairement à ce qui pouvait être attendu d'un  $\alpha$ -bloquant.

L'action de cette molécule impliquerait plutôt un effet sur le facteur de croissance TGF $\alpha_6$

(*Transforming Growth Factor*) stimulant la synthèse du collagène. Cependant les voies de signalisation intracellulaires induites par ce médiateur aux effets multiples restent à élucider. Des travaux actifs sont donc en cours afin de d'explorer cette hypothèse.

Des questions passionnantes sont en cours d'exploration:

- Le TGF $\alpha_6$  pourrait-il être impliqué dans certains symptômes observés dans différents SED qui ne semblent pas être directement liés aux défauts de la matrice des tissus conjonctifs ?
- Le céliprolol pourrait-il être efficace dans d'autres formes de SED ?

Par ailleurs, les équipes spécialisées dans la prise en charge de cette forme de SED insistent sur le risque des interventions chirurgicales réalisées chez des patients présentant une telle fragilité vasculaire.

L'importance d'une approche pluridisciplinaire par des centres dédiés et l'importance de recommandations est soulignée. L'embolisation des vaisseaux présentant un anévrisme ou une fistule permet de réduire le risque de complications vasculaires vitales [18].

Une surveillance étroite de la grossesse chez les patientes atteintes de SED vasculaire est également un enjeu médical et le suivi dans des centres spécialisés est fortement recommandé.



A l'heure actuelle, les études ne permettent pas de préconiser un mode d'accouchement donné (voie naturelle ou césarienne).

Actuellement, le seul modèle animal pour cette pathologie est la forme hétérozygote d'une souris invalidée pour le gène *col3a1*, modèle qui présente des limitations. Le développement de modèles animaux à la fois pour mieux comprendre la pathogénie du SED mais également pour valider des molécules en vue de futures études cliniques est un enjeu majeur.

Sur la base d'essais réalisés sur ce modèle animal, la doxycycline qui est un inhibiteur de métalloprotéases à large spectre susceptible de réduire le déficit en collagène III, et bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, serait un candidat potentiel [20]. Des progrès sur le SED « vasculaire » ont incontestablement été réalisés au cours de ces dernières années.

Ils ouvrent la voie et l'espoir pour l'exploration des autres formes de SED.

#### 7. *Les SED : des progrès mais encore des multiples challenges ...*

La mise en place d'études cliniques, biochimiques et génétiques sur la base de cohorte de taille suffisante est indispensable pour l'établissement de critères cliniques précis sur lesquels puissent s'appuyer la communauté médicale.

La mise au point de modèles animaux qui permettent à la fois de progresser sur la compréhension de la maladie et de tester des molécules en vue d'essais cliniques est un élément important des recherches actuelles.

Le SED « hypermobile » reste un challenge pour la communauté scientifique consciente des multiples difficultés auxquelles sont confrontés les patients

L'actualisation de la classification de Villefranche reste un défi à relever, urgent pour l'amélioration de la qualité du diagnostic et de la prise en charge.

L'organisation de ce « **1st International Symposium on Ehlers-Danlos Syndrome** », congrès passionnant témoigne de la mobilisation de la communauté scientifique et médicale auprès des associations de malades.

Nous restons conscients des défis à relever au regard du témoignage des souffrances quotidiennes des patients.

Nous sommes plus que jamais mobilisés pour que les « *Sedistes* » ne perdent jamais **l'ESPOIR.**

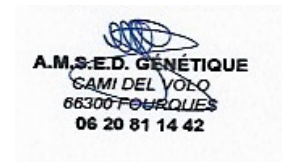
Novembre-2012

**Sylvie Fournel-Gigleux,**



Directeur de Recherches à l'INSERM,  
UMR 7561 CNRS – Université de Lorraine  
Equipe Pharmacologie Moléculaire Structure-Fonction

**Valérie Gisclard**



Présidente AMSED Génétique

## 8. Remerciements :

**Avec l'aimable autorisation du Pr. Anne de Paepe et du Dr. Fransiska Malfait, et tous mes remerciements pour leur expertise relecture.**

## 9. Bibliographie

1. De Paepe, A. and F. Malfait, *The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces*. Clinical Genetics, 2012. **82**(1): p. 1-11.
2. Hendriks, A.G., et al., *Well-defined clinical presentation of Ehlers-Danlos syndrome in patients with tenascin-X deficiency: a report of four cases*. Clinical Dysmorphology, 2012. **21**(1): p. 15-8.
3. Bui, C., et al., *Molecular characterization of  $\alpha$ 1,4-galactosyltransferase 7 genetic mutations linked to the progeroid form of Ehlers-Danlos syndrome (EDS)*. FEBS Letters, 2010. **584**(18): p. 3962-8.
4. Sun, M., et al., *Collagen V is a dominant regulator of collagen fibrillogenesis: dysfunctional regulation of structure and function in a corneal-stroma-specific Col5a1-null mouse model*. Journal of Cell Science, 2011. **124**(Pt 23): p. 4096-105.
5. Bonod-Bidaud, C., et al., *In vivo evidence for a bridging role of a collagen V subtype at the epidermis-dermis interface*. The Journal of Investigative Dermatology, 2012. **132**(7): p. 1841-9.
6. Fichard, A., H. Chanut-Delalande, and F. Ruggiero, *The Ehlers-Danlos syndrome: the extracellular matrix scaffold in question*. Medicine Sciences : M/S, 2003. **19**(4): p. 443-52.
7. Boudko, S.P., J. Engel, and H.P. Bachinger, *Trimerization and triple helix stabilization of the collagen XIX NC2 domain*. The Journal of biological chemistry, 2008. **283**(49): p. 34345-51.
8. Baumann, M., et al., *Mutations in FKBP14 cause a variant of Ehlers-Danlos syndrome with*

- progressive kyphoscoliosis, myopathy, and hearing loss*. American Journal of Human Genetics, 2012. **90**(2): p. 201-16.
9. Bruckner, P., *Suprastructures of extracellular matrices: paradigms of functions controlled by aggregates rather than molecules*. Cell and Tissue Research, 2010. **339**(1): p. 7-18.
10. Bateman, J.F., R.P. Boot-Handford, and S.R. Lamande, *Genetic diseases of connective tissues: cellular and extracellular effects of ECM mutations*. Nature Reviews. Genetics, 2009. **10**(3): p. 173-83.
11. Symoens, S., et al., *Comprehensive molecular analysis demonstrates type V collagen mutations in over 90% of patients with classic EDS and allows to refine diagnostic criteria*. Human Mutation, 2012. **33**(10): p. 1485-93.
12. Mitchell, A.L., et al., *Molecular mechanisms of classical Ehlers-Danlos syndrome (EDS)*. Human Mutation, 2009. **30**(6): p. 995-1002.
13. Beighton, P., L. Solomon, and C.L. Soskolne, *Articular mobility in an African population*. Annals of the rheumatic diseases, 1973. **32**(5): p. 413-8.
14. Rombaut, L., et al., *Musculoskeletal complaints, physical activity and health-related quality of life among patients with the Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type*. Disability and Rehabilitation, 2010. **32**(16): p. 1339-45.
15. Zweers, M.C., et al., *Haploinsufficiency of TNXB is associated with hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome*. American Journal of Human Genetics, 2003. **73**(1): p. 214-7.
16. Seidler, D.G., *The galactosaminoglycan-containing decorin and its impact on diseases*. Current Opinion in Structural Biology, 2012.
17. Leistritz, D.F., et al., *COL3A1 haploinsufficiency results in a variety of Ehlers-Danlos syndrome type IV with delayed onset of complications and longer life expectancy*. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics, 2011. **13**(8): p. 717-22.
18. Lum, Y.W., B.S. Brooke, and J.H. Black, 3rd, *Contemporary management of vascular Ehlers-*