



Par le docteur Jean-Pierre Lagacé  
optométriste, M.Sc.

# Syndromes d'Ehlers-Danlos et complications oculaires • Partie 1



Les syndromes d'Ehlers-Danlos (SED) comprennent un groupe de troubles héréditaires du tissu conjonctif, qui sont généralement caractérisés par une fragilité tissulaire, une hypermobilité et une hyperextensibilité. De nombreuses manifestations oculaires ont été relevées. Des cas sporadiques ont été identifiés dans le cadre d'une mutation spontanée<sup>1</sup>.

Le sous-type le plus courant est le syndrome d'Ehlers-Danlos classique (SEDC), représentant environ 90 % des cas, qui est marqué par une hypermobilité articulaire. La prévalence est estimée à 1 sur 5000, sans prédilection sexuelle ou ethnique.

Les manifestations générales impliquent généralement la capacité de plier diverses articulations et d'étirer la peau à des degrés extrêmes, mais au-delà de cela, la maladie peut comporter des risques de morbidité liés à la luxation des articulations, à la cicatrisation et à la fragilité des vaisseaux sanguins et des organes, comme dans le cas du SED de type vasculaire.

Il est important de distinguer le SED d'autres syndromes d'hypermobilité, tels que Marfans, cutis laxa, pseudoxanthomeelasticum et Loeys-Dietz.

**Facteur de risque :** Parents au premier degré avec Ehlers-Danlos.

## Étiologie

La cause varie en fonction du sous-type spécifique de SED, mais de nombreux gènes liés à la structure et à la formation du collagène ont été identifiés, principalement impliquant les types de collagène I, III et V.

Plusieurs structures de classification ont été proposées, à commencer par la classification de Beighton (5 sous-types) en 1970, suivie des 11 sous-types de la classification de Berlin, puis des 6 sous-types définis par Villefranche en 1997.

La classification la plus récente a été déterminée lors du symposium international sur le syndrome d'Ehlers-Danlos en 2016, qui totalise 13 sous-types. Il est probable qu'il y ait un chevauchement entre les classes.

### Physiopathologie

La microscopie électronique dans le SED révèle une perturbation des fibrilles de collagène, leur apparence étant généralement décrite comme des « fleurs de collagène »<sup>2</sup>.

Le SED classique est causé par des mutations de COL5A1 et COL5A2, ce qui conduit à un assemblage fibrillaire anormal. Non seulement le collagène de type V est anormal, mais les types I et III sont également mal assemblés<sup>3</sup>.

Le SED vasculaire est causé par des mutations de COL3A1. Le gène TNXB (protéine ténascine-X) est une protéine non collagène qui s'est avérée être impliquée dans deux sous-types de SED. Certains patients atteints de la forme classique de SED présentent des délétions de TNXB, tandis que certains patients atteints d'hypermobilité de type SED présentent des mutations de TNXB ou une insuffisance haplo.

Le syndrome de la cornée fragile a été associé à 2 mutations génétiques, impliquant ZNF469 et PRMD5. Les deux semblent être liés à l'expression de composants de la matrice extracellulaire. Le SED cyphoscoliotique était auparavant appelé SED de type VI, de type oculaire. Elle est marquée par un déficit en lysinehydroxylase (mutation du gène PLOD).

### Diagnostic

Il existe des critères de diagnostic clinique pour chaque sous-type, ainsi que des tests de confirmation pour tous les sous-types, à l'exception du type d'hypermobilité<sup>2</sup>. Le SED classique nécessite la présence d'une hyperextensibilité cutanée ainsi que de cicatrices atrophiques et soit une hypermobilité articulaire, soit 3 critères mineurs. Le syndrome de la cornée fragile est une forme très rare de SED, caractérisée par des cornées minces avec kératocône ou kératoglobus. Le diagnostic nécessite des cornées minces avec ou sans rupture, plus un autre critère majeur ou 3 critères mineurs. Le rapport urinaire lysyl et hydroxyllysine pyridinoline est normal, par rapport au SED cyphoscoliotique, qui a des rapports élevés.

Le SED vasculaire nécessite des antécédents familiaux de SED vasculaire, de dissection artérielle avant 40 ans, de rupture visqueuse creuse inexplicée ou de pneumothorax spontané dans le cadre d'autres caractéristiques évocatrices de SED.

Il existe plusieurs outils de dépistage de la mobilité articulaire, qui peuvent être utiles.

### Histoire oculaire

Strabisme, amblyopie, astigmatisme irrégulier, erreur de réfraction élevée, insuffisance de convergence, sécheresse oculaire, éversion spontanée des paupières, sensation chronique de corps étranger, hémorragie sous-conjonctivale récurrente<sup>4</sup>.

Les complications vasculaires du SED peuvent inclure une dissection de l'artère cervicale, se manifestant par une diplopie d'apparition récente, une vision floue, des obscurcissements visuels transitoires, un nystagmus, un syndrome de Horner, une diminution de la sensation cornéenne et des anomalies du champ visuel<sup>5</sup>.

**Généralités :** fractures multiples, « peau extensible », ecchymoses faciles, cicatrices anormales ou atrophiques, articulations hyperflexibles, récupération prolongée d'une commotion cérébrale<sup>6</sup>, hernie inguinale, mauvaise tolérance à l'exercice, intolérance à la douleur, troubles psychiatriques.

### Symptômes adultes

Sécheresse oculaire, vision floue, difficulté à se concentrer de près, diplopie binoculaire, maux de tête.

Myopie (25,3 %), pachymétrie fine, valeurs de kératométrie abruptes, astigmatisme irrégulier, augmentation des plis stromaux liés à l'aplatissement, insuffisance de convergence<sup>7,8,9</sup>.

### Symptômes enfants

#### Caractéristiques principales<sup>10</sup>

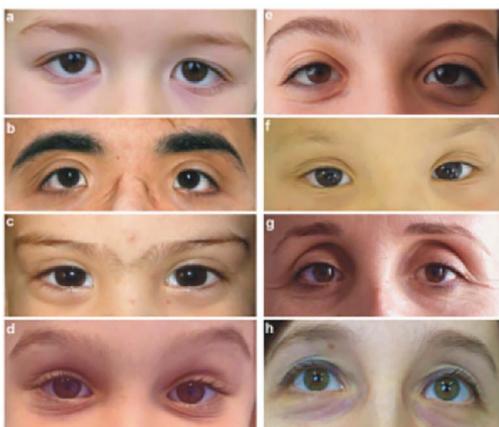
- Groupe de troubles héréditaires du tissu conjonctif
- Fragilité tissulaire
- Hypermobilité
- Hyperextensibilité cutanée et articulaire

#### Données oculaires

- Paupières tombantes
- Ptose 32 %
- Plis infraorbitaires 30 %
- Myopie 25 %
- Plis épicanthaux 19 %
- Strabisme 8 %
  - Insuffisance de convergence
- Modifications lenticulaires
  - Ectopie du cristallin
- Sclères bleues
- Conjonctivochalasis
- Sécheresse oculaire
- Pachymétrie cornéenne fine et kératométrie abrupte
- Éventuellement des traînées angioïdes (discutable)
  - Uniquement documenté présent dans le premier rapport de cette condition
- Type vasculaire
  - Dissection de l'artère cervicale
  - Fractures osseuses multiples
  - Rétablissement prolongé d'une commotion cérébrale
  - Hernie inguinale
  - Faible tolérance à l'effort
  - Intolérance à la douleur

## Examen physique

Plis épicanthaux (18,6 %), plis infraorbitaires (29,3 %), hypertélorisme (8 %), ptose (32 %), strabisme (8 %), sclérotiques bleues, temps de rupture précoce des larmes (7 %), modifications lenticulaires, amincissement de la cornée<sup>2,9</sup>. Des cas de conjunctivochalasis importants ont été rapportés<sup>11=10, 12=11</sup>. Les paupières tombantes sont très courantes et on suppose qu'elles résultent d'interactions hétérotypiques anormales avec le collagène de type I/V et de la fibrillogénèse du collagène<sup>13=12</sup>. Bien que l'ectopie du cristallin soit moins fréquente dans le SED que dans le syndrome de Marfan, elle a été rapportée<sup>14=13</sup>.



**a.** Plis épicanthaux, télécanthus, ptose palpébrale, plis infraorbitaires et sclérotiques bleuâtres; **b.** Télécanthus, plis épicanthaux, ptose palpébrale, ectropion et fissures palpébrales obliques vers le bas; **c.** Plis synophrys et épicanthaux; **d.** Blépharochalasis, plis infraorbitaires et sclérotiques bleuâtres; **e.** Blépharochalasis, fentes palpébrales obliques vers le bas, plis infraorbitaires et sclérotiques bleuâtres; **f.** Télécanthus, blépharochalasis, plis infraorbitaires et fissures palpébrales obliques vers le haut; **g.** Yeux enfoncés, blépharochalasis et sclérotiques bleuâtres; **h.** Yeux enfoncés et sclérotiques bleuâtres. [https://eyewiki.org/File:Screen\\_Shot\\_2022-02-07\\_at\\_8.24.04\\_PM.png](https://eyewiki.org/File:Screen_Shot_2022-02-07_at_8.24.04_PM.png)

L'examen de la peau peut révéler une hyperextensibilité, une minceur, une fragilité, des ecchymoses faciles, des varicosités, une texture douce/veloutée et des cicatrices anormales. L'examen des articulations peut révéler une hypermobilité.

## Diagnostic différentiel

Ostéogénèse imparfaite : sclérotiques bleues, fractures multiples, petite taille<sup>15</sup>.

- Ce trouble est provoqué par des mutations dans certains gènes.
- Les symptômes habituels comprennent des os fragilisés qui se fracturent facilement.
- Le diagnostic repose sur des radiographies.
- La pathologie qui survient au cours de l'enfance est létale.
- Certains médicaments peuvent aider à renforcer les os et des injections d'hormone de croissance peuvent aider certains enfants.

L'ostéogénèse imparfaite est une ostéodysplasie. Les ostéodysplasies sont des troubles qui perturbent la croissance osseuse. L'ostéogénèse imparfaite est l'ostéodysplasie la plus connue.

**Syndrome de Marfan :** ectopie lente, habitus marfanoïde, dilatation/anévrisme aortique.

Le syndrome de Marfan est dû à des anomalies du tissu conjonctif, induisant des pathologies oculaires, squelettiques et cardiovasculaires (par exemple, dilatation de l'aorte ascendante, qui peut induire une dissection aortique). Le diagnostic est clinique. Le traitement peut comprendre un traitement prophylactique par les bêta-bloqueurs afin de ralentir la dilatation de l'aorte ascendante, ou une chirurgie aortique préventive.

**Syndrome de Loey-Dietz :** Hypertélorisme, dilatation/dissection de la racine aortique, tortuosité artérielle, luette bifide, fente palatine, craniosynostose, microrétrognathie, myopie légère, amblyopie, strabisme, sclérotique bleue, décollement de la rétine, tortuosité rétinienne, cataracte<sup>18, 19, 20, 21, 22</sup>. Des anomalies craniofaciales distinguent le syndrome de Loey-Dietz du SED.

Cette maladie consiste en une dégénérescence du tissu conjonctif qui a pour principale fonction de soutenir l'organisme, de participer à la croissance et de protéger les autres tissus corporels. Elle crée un risque de dilatations ou de tortuosités de l'ensemble des artères du corps. L'affection se manifeste au niveau du cœur, du squelette, des poumons, des yeux et des intestins. Le syndrome favorise les allergies alimentaires et environnementales (pollen, animaux)<sup>24</sup>.

**Syndrome de Stickler :** anomalies vitréo-rétiniennes, cataracte, myopie élevée, perte auditive neurosensorielle, fente palatine

Le syndrome de Stickler est un désordre génétique affectant le collagène dans certaines parties du corps. Le collagène est une composante importante du tissu conjonctif contenu, par exemple, dans les os, la peau et le cartilage. Le syndrome de Stickler est transmis de façon autosomique dominante. Cela signifie qu'il se manifeste autant chez l'homme que chez la femme (autosomique) et que l'enfant développe nécessairement le syndrome si le gène est transmis par le parent affecté (dominant). Le syndrome de Stickler est également un désordre progressif, de sorte que les symptômes peuvent devenir plus sévères avec l'âge. Il s'agit d'un trouble essentiellement caractérisé par des problèmes de vision, d'articulations et d'audition<sup>25</sup>.

**Cutis laxa :** peau redondante pendante dans les plis, cicatrisation normale des plaies, absence de fragilité cutanée. La cutis laxa est caractérisée par une laxité excessive de la peau qui forme des plis flasques. Le diagnostic est clinique. Il n'existe pas de traitement spécifique, mais la chirurgie plastique est parfois utile<sup>26</sup>.

1. Dziak M. Ehlers-Danlos syndrome (EDS). Salem Press Encyclopedia of Health. 2021.
2. Jacobs JWG, Cornelissens LJM, Veenhuizen MC, Hamel BCJ. Ehlers-Danlos Syndrome: A Multidisciplinary Approach. IOS Press; 2018.
3. Villani E, Garoli E, Bassotti A, et coll. The cornea in classic type Ehlers-Danlos syndrome: macro- and microstructural changes. *Investigative Ophthalmology & b Visual Science*. 2013;54(13):8062-8068.
4. Demirdas S, Dulfer E, Robert L, Kempers M, van Beek D, Micha D, et coll. Recognizing the tenascin-X deficient type of Ehlers-Danlos syndrome: a cross-sectional study in 17 patients. *Clin Genet*. (2017) 91:411-25. 10.1111/cge.12853
5. Malfait F, Wenstrup RJ, De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Genet Med*. (2010) 12:597-605.
6. Gami A, Singman EL. Underlying Ehlers-Danlos syndrome discovered during neuro-ophthalmic evaluation of concussion patients: a case series. *BMC ophthalmology*. 2019;19(1):159.
7. Ritelli M, Venturini M, Cinquina V, Chiarelli N, Colombi M. Multisystemic manifestations in a cohort of 75 classical Ehlers-Danlos syndrome patients: natural history and nosological perspectives. *Orphanet journal of rare diseases*. 2020;15(1):197.
8. Gharbiya, M. et coll. Ocular Features in Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility Type: A Clinical and In Vivo Confocal Microscopy Study. *Am J Ophthalmol* 2012;154:593- 600.
9. Colombi, M. et coll. Spectrum of mucocutaneous, ocular and facial features and delineation of novel presentations in 62 classical Ehlers-Danlos syndrome patients. *Clinical Genetics*. 2017;92:624-631.
10. Whitaker JK, Alexander P, Chau DY, Tint NL. Severe conjunctivochalasis in association with classic type Ehlers-Danlos syndrome. *BMC Ophthalmol*. (2012) 12:47. 10.1186/1471-2415-12-47
11. Lindor NM, Bristow J. Tenascin-X deficiency in autosomal recessive Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet A*. (2005) 135:75-80. 10.1002/ajmg.a.30671
12. Segev F, Héon E, Cole WG, Wenstrup RJ, Young F, Slomovic AR, et coll. Structural abnormalities of the cornea and lid resulting from collagen V mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. (2006) 47:565-73. 10.1167/iov.05-0771
13. Klaassens M, Reinstein E, Hilhorst-Hofstee Y, Schrandt JJ, Malfait F, Staal H, et coll. Ehlers-Danlos arthrochalasia type (VIIA-B)-expanding the phenotype: from prenatal life through adulthood. *Clin Genet*. (2012) 82:121-30. 10.1111/j.1399-0004.2011.01758.x
14. Singman EL, Doyle JJ. Angioid Streaks Are Not a Common Feature of Ehlers-Danlos Syndrome. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(3):239.
15. Ghoraba HH, Moshfeghi DM. Retinal Arterial Tortuosity in Marfan and Loeys-Dietz Syndromes. *Ophthalmol Retina*. 2023;7(6):554-557. doi:10.1016/j.oret.2023.02.014
16. Loeys BL, Dietz HC. Loeys-Dietz Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et coll., eds. *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle; 1993. Accessed August 7, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1133/>
17. *Neuroradiologic Manifestations of Loeys-Dietz Syndrome Type 1 - PMC*. 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7051610/>
18. Maghsoudi D, Nixon TRW, Snead MP. Retinal detachment in Loeys-Dietz syndrome. *Am J Med Genet A*. 2023;191(3) :846-849. doi:10.1002/ajmg.a.63077
19. MacCarrick G, Black JH, Bowdin S, et coll. Loeys-Dietz syndrome : a primer for diagnosis and management. *Genet Med*. 2014;16(8) :576-587. doi:10.1038/gim.2014.11
20. Baldo F, Morra L, Feresin A, et coll. Neonatal presentation of Loeys-Dietz syndrome: two case reports and review of the literature. *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):85. doi:10.1186/s13052-022-01281-y
21. Perez-Roustit S; Nguyen DT; Xerri O; Robert MP; De Vergnes N; Mincheva Z; Benistan K; Bremond-Gignac D. *J Fr Ophtalmol*, 2019;42(7):722-729.
22. Chang MY, Morrison DG, Binenbaum G, et coll. Home- and Office-Based Vergence and Accommodative Therapies for Treatment of Convergence Insufficiency in Children and Young Adults: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2021;128(12):1756-1765.
23. Louie A, Meyerle C, Francomano C, et coll. Survey of Ehlers-Danlos Patients' ophthalmic surgery experiences. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2020;8(4):1155.
24. Rohrbach, M., Vandersteen, A., Yis, U. et coll. Phenotypic variability of the kyphoscoliotic type of Ehlers-Danlos syndrome (EDS VIA): clinical, molecular and biochemical delineation. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(46).

## Les syndromes d'Ehlers-Danlos et leurs manifestations dans le système visuel

### Cornée

Des anomalies cornéennes ont été décrites en association avec des mutations des gènes COL5A1 et COL5A2, codant pour un collagène de type V défectueux<sup>27</sup>. En particulier, Giunta et Steinmann ont rapporté une microcornée chez des patients présentant des mutations ponctuelles dans le gène COL5A1<sup>28</sup>. Segev et ses collègues ont décrit un amincissement et une raideur anormaux de la cornée chez des patients atteints de SED classique qui présentaient des mutations génétiques hétérozygotes dans COL5A1 ou COL5A1<sup>29</sup>. Cette anomalie de la courbure cornéenne pourrait éventuellement expliquer la fréquence de la myopie signalée chez les adultes atteints de SEDc<sup>30</sup>. Ces résultats cornéens ont été démontrés de manière similaire par Villani et coll. dans une étude portant sur 50 patients atteints de SED classique. Notamment, Villani et ses collègues ont également montré une irrégularité de la surface cornéenne et un dysfonctionnement du film lacrymal dans le SED classique<sup>31</sup>.

Prises ensemble, ces anomalies cornéennes peuvent contribuer à des symptômes visuels, notamment la myopie, l'astigmatisme et le syndrome de l'œil sec.

### Conjonctives

Des anomalies conjonctivales ont également été documentées dans le SED classique. Whitaker et ses collègues ont été les premiers à signaler un conjunctivochalasis sévère. Curieusement, le patient présentait une sensation chronique de corps étranger et une irritation oculaire entraînant une gêne lors du clignement des yeux. Une correction chirurgicale a finalement été nécessaire pour soulager les symptômes du patient. Les auteurs ont proposé que cette anomalie conjonctivale puisse être associée à la synthèse défectueuse du collagène V avec une prédisposition à la dégénérescence élastotique due à l'exposition au soleil et à l'hyperélasticité qui en résulte<sup>32</sup>. De telles anomalies conjonctivales peuvent se manifester par un large éventail de signes visuels, notamment des douleurs oculaires, une vision floue, un larmoiement excessif et des rougeurs.

## Orbites et annexes oculaires

Dans une étude portant sur trois familles non apparentées atteintes d'un SED classique, Segev et coll. ont observé des paupières tombantes chez tous les sujets<sup>29</sup>. Plus précisément, cette anomalie de la paupière a été définie par une laxité excessive de la plaque tarsienne de la paupière supérieure qui s'inverse facilement avec une force minimale. Le mécanisme proposé pour les paupières tombantes peut être lié à des interactions hétérotypiques anormales du collagène de type I/V et à la fibrillogénèse du collagène<sup>29</sup>. Les patients atteints du syndrome des paupières tombantes peuvent présenter des problèmes oculaires notables, notamment une irritation non spécifique et une sensation de corps étranger, une sécheresse, un écoulement mucoïde, une rougeur, un œdème des paupières et une photosensibilité.

Les études de cohorte menées par Reitelli et coll. (75 patients) et Colombi et coll. (62 patients) ont également rapporté des plis épicanthaux, une ptose palpébrale, une énoptalmie, des plis infraorbitaires, un hypotélorisme, un télécanthus, une sclérotique bleue, une xérophtalmie et des fissures palpébrales anormalement inclinées dans le SEDc<sup>33, 34</sup>. Notamment, les plis épicanthaux ont été plus fréquemment observés chez les jeunes patients, et s'atténuent ensuite avec l'âge<sup>34, 35</sup>. Les patients présentant des anomalies craniofaciales peuvent présenter une vision double, une stéréopsie fine réduite et/ou une acuité réduite. Chez les patients pédiatriques, ceux-ci peuvent entraîner une amblyopie et un strabisme. De plus, le SEDc peut être associé à des problèmes dentaires qui pourraient renvoyer la douleur à l'orbite<sup>36</sup>. De plus, le SEDc peut rarement être associé à une fuite de LCR, provoquant des maux de tête pouvant conduire à une évaluation neuro-ophtalmique<sup>2</sup>.

## Complications vasculaires

Diverses complications vasculaires ont été rapportées dans le SED classique, qui peut avoir des manifestations visuelles importantes. Parmi ceux-ci, citons la dissection de l'artère cervicale, qui affecte l'apport sanguin au cerveau et peut présenter divers signes et symptômes, notamment une diplopie, une vision floue, des obscurcissements visuels transitoires, un nystagmus, un syndrome de Horner, une diminution de la sensation cornéenne et des anomalies du champ visuel<sup>37</sup>. Les patients atteints de SEDc peuvent également présenter un risque accru d'anévrisme<sup>38</sup>; s'ils se produisent par voie intracrânienne, ils peuvent entraîner de nombreux problèmes visuels associés à l'AVC.

## Syndrome d'Ehlers-Danlos classique

Le syndrome d'Ehlers-Danlos classique (SEDc) est un type de SED causé par des mutations variables du gène TNX (Tenascin-X) entraînant une expression anormale de la matrice extracellulaire dans la peau, les muscles, les tendons et les ligaments. Transmis sur le mode autosomique récessif, le SEDc se caractérise par une hypermobilité articulaire, une hyperextensibilité cutanée et une fragilité vasculaire. En plus de ces caractéristiques cliniques, une atteinte oculaire a également été rapportée dans le SEDc<sup>35</sup>.

## Conjonctives

Plusieurs anomalies conjonctivales ont été documentées dans le cadre du SEDc. Dans une étude transversale menée par Demirdas et coll. sur une cohorte de patients atteints du SED déficients en TNX, environ 30 % des individus présentaient des hémorragies sous-conjonctivales récurrentes<sup>39</sup>.

En outre, Lindor et Bristow ont documenté un conjonctivochalasis bilatéral dans le SEDc<sup>40</sup>.

De telles anomalies conjonctivales peuvent se présenter sous la forme d'une gamme variée de signes visuels y compris des douleurs oculaires, une vision floue, un larmoiement excessif et des rougeurs.

## Strabisme

Des cas de désalignement oculaire ont également été rapportés dans le cadre du SEDc. Ces patients peuvent présenter une vision double, une réduction de la stéréopsie fine et/ou une acuité réduite. Chez les enfants, le strabisme peut conduire à l'amblyopie<sup>14</sup>. En outre, les atteintes dentaires rapportées dans le SEDc peuvent se manifester par une douleur référée à l'orbite<sup>30=5</sup>.

## Complications vasculaires

Diverses complications vasculaires ont été rapportées dans le SEDc, qui peuvent avoir d'importantes manifestations visuelles. Parmi celles-ci figurent l'anévrisme de l'aorte thoracoabdominale et l'anévrisme de l'artère iléale commune et de l'artère mésentérique supérieure. Cette fragilité vasculaire multisystème caractéristique du SEDc pourrait conduire à une rupture artérielle et à une lésion cérébrale par hypoperfusion, avec un risque pour les voies visuelles<sup>40=14</sup>.

## Syndrome d'Ehlers-Danlos cardiaque valvulaire

Le syndrome d'Ehlers-Danlos cardiaque valvulaire (SEDcv) est un sous-type rare de la famille des syndromes d'Ehlers-Danlos qui est de plus en plus reconnu à mesure que les études moléculaires se développent. En mai 2022, seuls 8 cas moléculairement confirmés de SEDcv ont été signalés dans la littérature, et plusieurs autres cas ont été décrits sans confirmation moléculaire<sup>15-21</sup>. Comme il existe de nombreuses caractéristiques qui se chevauchent entre les sous-types de SED, principalement l'hyperflexibilité de la peau et des articulations, le SEDcv est souvent, du moins dans la littérature, classé par erreur dans le SED classique ou hypermobile. Rarement, il peut également être confondu avec un cas d'ostéogénèse imparfaite, une maladie similaire caractérisée par des défauts génétiques dans la synthèse du collagène<sup>22</sup>. Cependant, un diagnostic précis des sous-types de SED est primordial pour le conseil génétique et la suspicion clinique de diverses comorbidités.

Sur la base de la classification internationale de 2017 du SED, le SEDcv est défini comme une mutation de COL1A2 entraînant l'absence de chaîne pro- $\alpha 2$  du collagène de type 1 entraînant une désintégration de l'ARNm non médiée par les sens<sup>23</sup>. Bien que l'identification moléculaire de la mutation soit nécessaire pour confirmer le diagnostic, divers critères ont été identifiés pour aider à la découverte. Certains critères majeurs sont des problèmes cardiaques valvulaires progressifs sévères, principalement au niveau des valves mitrales ou aortiques, une atteinte cutanée (hyperextensibilité, cicatrices atrophiques, peau fine, ecchymoses faciles) et une hypermobilité articulaire. Divers critères mineurs incluent la présence d'une hernie inguinale, d'une déformation du pectus, de luxations articulaires et de déformations du pied (pesplanus, pesplanovalgus, hallux valgus)<sup>23</sup>.

## Manifestations oculaires antérieures

L'examen oculaire des patients atteints d'un SEDcv confirmé est très variable. L'expression phénotypique est très variable et les manifestations oculaires sont rarement rapportées dans la littérature. Lorsque des observations ophtalmologiques sont rapportées, il s'agit généralement de myopie, de strabisme, d'astigmatisme, de sclérotique bleue et d'anomalies des paupières<sup>30, 41, 45, 47, 49</sup>. Dans une série de cas de deux sœurs atteintes d'un SEDcv confirmé, Guarnieria et ses collègues décrivent des manifestations oculaires de myopie et de strabisme chez une patiente présentant une légère ptose des paupières inférieures (qu'il attribue à un sous-développement des os zygomatiques) ainsi qu'une teinte bleu-gris de la sclérotique<sup>41</sup>. Il est intéressant de noter que dans la famille rapportée par Guarnieria, la sœur atteinte avait un examen oculaire normal alors que le père, un homme en bonne santé, avait une sclérotique bleu foncé marquée<sup>41</sup>. De même, Pires et ses collègues rapportent un cas où ils décrivent le patient comme ayant de «grands yeux» et des «joues creuses»<sup>45</sup>. Cela peut se rapporter à l'œil lui-même ou simplement s'expliquer par la laxité accrue de la peau périorbitaire, qui donne l'impression que les yeux sont plus grands.

## Manifestations oculaires postérieures

En raison de la grande diversité d'expression phénotypique des patients atteints de SEDcv, telle que définie par la mutation COL1A2, il y a souvent des erreurs dans la déclaration des cas, en particulier lorsque les patients sont plus jeunes et que les anomalies cardiovasculaires sont moins apparentes. Lorsque ces anomalies valvulaires apparaissent, elles se présentent notamment sous la forme d'une régurgitation mitrale, d'un prolapsus de la valve mitrale et d'une dilatation de la racine aortique<sup>44=18</sup>. Ces patients peuvent nécessiter un remplacement valvulaire qui comporte un risque potentiel d'embolie dans l'œil et le cerveau, comme le décrivent Barthelemy et coll. (et les nombreux problèmes de vision associés à l'AVC, notamment la diplopie, la perte du champ visuel, le nystagmus, etc.)<sup>50</sup>. En outre, ces patients sont sujets à l'insuffisance cardiaque, qui peut provoquer des lésions ischémiques périvasculaires rétinienues chroniques identifiables sur la tomographie par cohérence oculaire de la rétine<sup>51, 52</sup>.

## Caractéristiques du segment antérieur de l'œil chez les patients atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos

### Méthodes

46 patients âgés de 6 à 62 ans (âge moyen 33 ans) atteints de différents types de SED, diagnostiqués par dépistage génétique ou biopsies cutanées, ont été recrutés sur une base volontaire pour cette étude. Ils ont été soumis à un examen orthoptique et clinique complet comprenant la documentation du segment antérieur de l'œil à l'aide de l'EAS 1000 (Eye Analysis System, Nidek, Gamagory, Japon). Outre les paramètres cliniques tels que l'acuité visuelle, la motilité oculaire et la pression intraoculaire, des mesures biométriques ont été effectuées pour l'épaisseur et la courbure de la cornée, la géométrie de la chambre antérieure, la biométrie du cristallin et l'analyse densitométrique de la diffusion de la lumière de la cornée et du cristallin<sup>53</sup>.

## Résultats

La population de patients SED comprenait 37 % de type classique, 28 % de type hypermobile et 13 % de type vasculaire. Parmi les paramètres cliniques, la prévalence de la myopie combinée à l'astigmatisme était de 33 % et celle de l'hypermétropie combinée à l'astigmatisme de 28 %. Le strabisme a été trouvé dans 11 % et environ 59 % des patients SED se sont plaints de problèmes de sécheresse oculaire. Les analyses densitométriques du cristallin ont révélé un profil de diffusion normal lié à l'âge chez tous les patients. De même, les données biométriques concernant l'épaisseur du cristallin et la profondeur de la chambre antérieure se situaient dans la fourchette normale. Les patients atteints du SED de type classique présentaient des cornées plus fines que les patients atteints du SED de type vasculaire ou d'hypermobilité.

## Conclusion

La plupart des caractéristiques cliniques décrites en association avec le SED, comme la sclérotique fine et translucide, le kératocône, la luxation du cristallin, le décollement de la rétine ou les stries angioïdes, n'ont pas été observées dans cette étude. Une cornée plus fine et peut être un décollement antérieur du vitré plus fréquent sont les seuls résultats pathologiques cohérents associés au SED de type classique qui ont pu être mis en évidence dans cette étude.

## Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire

Le SED vasculaire (SEDv), classé comme SED de type IV, est une maladie rare du tissu conjonctif due à une variante pathogène hétérozygote du COL3A1, qui code pour le collagène de type III. Le SEDv se transmet généralement de manière autosomique dominante, bien que des modèles atypiques d'hérédité bi-allélique aient également été rapportés<sup>54</sup>. Les personnes atteintes de SEDv sont sujettes à de graves complications vasculaires, gastro-intestinales et obstétricales, le risque de mortalité le plus élevé étant celui des ruptures artérielles<sup>28</sup>. Bien que les pathologies oculaires primaires majeures n'aient pas été fréquemment signalées dans le cadre du SEDv, divers résultats associés à l'œil ont été rapportés en tant que séquelles de complications vasculaires.

### Orbite et annexes oculaires

Les caractéristiques cliniques du SEDv comprennent des ecchymoses faciles, une peau fine et translucide, une acrogérie et une hypermobilité articulaire. Compte tenu de cette fragilité cutanée prononcée, les patients atteints du SEDv peuvent être plus enclins à développer des ecchymoses périorbitaires spontanées. Les traits faciaux caractéristiques du SEDv comprennent la micrognathie, les yeux proéminents, le nez étroit, le vermillon des lèvres fin. Cette proptose apparente peut s'accompagner de divers signes oculaires, notamment une lagophtalmie accompagnée d'une kératopathie d'exposition, d'une hyperémie conjonctivale, de téléangiectasies le long du bord de la paupière et d'un chémosis<sup>44, 30</sup>.

### Nerf optique

Des anomalies du nerf optique ont été rapportées dans le SED de type IV. Mitra et coll. ont rapporté un cas inhabituel de glaucome avancé chez un patient présentant les caractéristiques typiques du SED de type IV et une perte de vision.

À l'examen, le patient présentait un ptosis, un ectropion dans les deux yeux, un défaut pupillaire afférent du côté droit et des pressions intraoculaires élevées de 46 et 42 mm Hg dans l'œil droit et l'œil gauche, respectivement. L'examen du fond d'œil a révélé une atrophie optique glaucomateuse et le patient a subi une trabéculotomie dans les deux yeux<sup>55</sup>. Le réseau trabéculaire cornéoscléral et uvéal est principalement composé de collagène de type I, II et IV, tandis que le réseau juxtacanaliculaire et le canal de Schlemm contiennent du collagène de type III<sup>56</sup>. Compte tenu du défaut de collagène de type III, on pense que les patients atteints de SEDv peuvent être sujets à une augmentation de la pression intraoculaire et au développement d'un glaucome à angle ouvert<sup>56, 57</sup>.

## Rétine

Des anomalies rétinienne ont également été décrites dans le SEDv, l'hémorragie du vitré étant l'une des complications oculaires observées en raison de la finesse et de la fragilité des parois des vaisseaux sanguins dans la chambre postérieure. En outre, le collagène de type III se trouve dans les tissus des parois artérielles, de la sclérotique et de la cornée, et on pense qu'il affecte l'intégrité structurelle de l'œil. Cela peut potentiellement expliquer l'association avec des déchirures et/ou des décollements de la rétine dans les SED de type IV et de type VI<sup>58</sup>. Compte tenu des diverses complications peropératoires signalées, telles que le décollement de la choroïde, l'hémorragie et la cicatrisation ultérieure, le succès de la réparation chirurgicale des décollements de rétine rhégmato-gènes chez les patients atteints de SEDv est particulièrement faible<sup>59-61</sup>. Dans le cas d'un patient atteint d'un SED de type IV présentant un décollement de la rétine accompagné d'une hémorragie vitréenne et de dix ruptures rétinienne, Lumi et coll. ont rapporté une réparation réussie en utilisant une vitrectomie de petit calibre avec tamponnement gazeux et photocoagulation au laser pour éviter le traumatisme peropératoire et les hémorragies intensives<sup>62</sup>.

## Complications vasculaires

Les complications vasculaires sont les caractéristiques les plus marquantes du SED de type IV, car les patients atteints naissent avec des tissus minces et fragiles, ce qui entraîne des dissections ou des déchirures artérielles, des hématomes et des anévrysmes. Les artères de gros et moyen calibre ont tendance à être plus touchées, bien que toutes les zones puissent être affectées. Une complication fréquente de la SEDv est la formation d'une fistule carotido-caverneuse (FCC), causée par l'absence ou l'insuffisance de collagène de type III dans les parois artérielles<sup>28</sup>. Pollack et coll. rapportent le cas emblématique d'un patient atteint de SEDv qui s'est d'abord présenté avec une perte de vision, un proptosis, une hyperémie et une chimiose conjonctivales, une douleur orbitale et des ecchymoses oculaires.

L'angiographie cérébrale a révélé qu'il s'agissait d'une FCC se drainant dans une veine ophtalmique supérieure droite fortement dilatée. Une tentative de thromboembolie de la FCCa entraîné de multiples complications, notamment une ischémie rétinienne, une endophtalmie et une rupture aortique abdominale fatale<sup>63</sup>. D'autres symptômes oculaires secondaires à la FCC qui ont été documentés comprennent un larmolement accru, un gonflement périorbitaire, une ophtalmoplégie, un défaut pupillaire afférent relatif, une congestion vasculaire épisclérale et une kératopathie ponctuelle superficielle<sup>63, 64</sup>.

## Syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile

Le syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile (SEDh), le sous-type le plus courant du SED, se caractérise par la présence d'une hypermobilité articulaire généralisée dans le contexte d'autres caractéristiques syndromiques<sup>65</sup>. Bien qu'on présume que le SEDh est causé par une mutation génétique autosomique dominante, aucun gène spécifique n'a encore été identifié dans la littérature actuelle<sup>66</sup>. Le diagnostic repose donc entièrement sur les antécédents et les résultats de l'examen clinique définis par les critères diagnostiques établis par le Consortium international du SED. Outre ces caractéristiques systémiques, des manifestations oculaires ont également été rapportées dans le cadre du SEDh<sup>67</sup>.

## Xérophtalmie

La sécheresse oculaire est un symptôme fréquemment rapporté chez les patients atteints du SEDh. Ghabriya et coll. ont démontré que les patients atteints du SEDh rapportaient plus de symptômes de sécheresse oculaire que les témoins et que la sévérité des symptômes était en corrélation avec les résultats du test de Schirmer<sup>68=42</sup>. De même, Gauthier et coll. ont mené une étude sur 12 patients atteints du SEDh et ont constaté que les symptômes de sécheresse oculaire étaient présents chez 83 % des patients, 46 % d'entre eux présentant des résultats objectifs, notamment des érosions épithéliales ponctuées ou une diminution du temps de rupture des larmes. Ho et coll.<sup>43</sup> ont étudié la relation entre le syndrome de tachycardie orthostatique posturale (STOP) et le syndrome de l'œil sec. Ils ont notamment constaté une prévalence plus élevée du complexe siccatif chez les patients atteints du SED et de la dysautonomie du STOP par rapport à la population générale<sup>43</sup>. Bien que le mécanisme exact ne soit pas bien défini dans la littérature actuelle, une hypothèse est qu'un dysfonctionnement autonome sous-jacent, classiquement associé au SED, peut se manifester par une altération de la production du film lacrymal secondaire à une diminution de la fonction des glandes exocrines. Il a été proposé que la sécrétion lacrymale puisse être altérée en raison d'une production anormale de matrice extracellulaire dans la glande lacrymale<sup>69=43</sup>.

## Myopie

Gharbiya et coll. ont mis en évidence une myopie pathologique, définie comme supérieure à 6,0 dioptries, et des anomalies rétinienne associées. Environ 16 % des patients atteints du SEDh présentaient une atrophie rétinienne significative et un épaississement de la choroïde, contre 0 % des témoins. L'examen des yeux fortement myopes a montré un aspect fibrillaire diffus et perlé du vitré<sup>68=42</sup>. De même, Mishra et ses associés ont constaté des taux plus élevés de myopie chez les patients atteints du SEDh, définis comme étant > 3,00 dioptries, et 88 % des patients présentaient des erreurs comprises entre 3 et +3 dioptries. La myopie dans le cadre du SEDh peut être liée à des modifications de la matrice extracellulaire du vitré et de la composition de la sclérotique<sup>70=44</sup>.

Chiarelli et coll. ont montré que les fibroblastes du SEDh présentaient une expression génétique dérégulée des glycoprotéines de la matrice extracellulaire telles que l'élastine, ce qui suggère un dysfonctionnement de la matrice comme mécanisme potentiel<sup>71=45</sup>.

Une forte myopie est associée à un risque élevé de décollement de la rétine, de néovascularisation choroïdienne, de glaucome et de trou maculaire, qui peuvent tous entraîner une perte de vision grave<sup>72=46</sup>. Il convient de noter que la littérature mentionne fréquemment la présence de stries angioïdes chez les patients atteints de SEDh. Les stries angioïdes sont des ruptures radiales irrégulières de la membrane de Bruch qui prédisposent la rétine à la néovascularisation choroïdienne et à la perte de vision secondaire. Récemment, on a rapporté qu'il n'y a probablement pas de risque accru de relever des stries angioïdes chez les patients atteints de SEDh<sup>73=75=47-49</sup>.

### Annexes oculaires

Mishra et coll. ont examiné 34 patients atteints de SEDh et ont constaté que 68 % des patients avaient des paupières anormales, 41 % d'entre eux présentant spécifiquement une laxité excessive des paupières. Vingt-quatre pour cent des patients présentaient des plis horizontaux proéminents de la peau de la paupière supérieure et un patient présentait un ptosis unilatéral congénital<sup>70=44</sup>. La laxité des paupières peut entraîner une irritation chronique de la cornée et une conjonctivite papillaire chronique<sup>76=50</sup>.

### Cornée

Bien qu'il n'y ait pas de kératocône statistiquement significatif documenté chez les patients atteints du SEDh par rapport à la population générale, des rapports font état d'une courbure cornéenne accrue chez les patients atteints du SEDh<sup>51</sup>. On suppose que ces résultats sont dus à des anomalies de la matrice extracellulaire de la cornée. Cette situation pourrait créer des difficultés pour apporter une correction réfractive satisfaisante ou pour adapter confortablement les lentilles de contact. Contrairement à d'autres troubles du tissu conjonctif, dont le SEDk et le syndrome de la cornée fragile, il n'y a pas de risque accru de fragilité cornéenne<sup>68=42</sup>.

### Le cristallin

Des anomalies du cristallin ont également été signalées dans le cas du SED hypermobile. Dans une étude transversale menée par Gharbiya et coll., des opacités mineures du cristallin étaient significativement plus fréquentes chez les jeunes adultes atteints de SED hypermobile que chez les témoins<sup>68=42</sup>. La progression de l'opacification lenticulaire peut être visuellement symptomatique en raison de la baisse de l'acuité visuelle. Il convient de mentionner que les SEDh peuvent présenter un risque plus élevé de complications liées à la chirurgie oculaire, ce qui ajoute à la complexité du traitement de ces patients<sup>78=52</sup>.

### Fonction visuelle efférente

L'insuffisance de convergence a été signalée comme fréquente dans une série de cas de patients atteints du SED, 60 % des patients manifestant des symptômes<sup>74=48</sup>. L'insuffisance de convergence est associée à la fatigue, aux nausées et aux maux de tête lors de l'exécution de tâches de vision de près. Cela peut avoir un effet profond sur les performances scolaires et professionnelles.

### Complications visuelles des manifestations neurologiques du SEDh

Les complications neurologiques du SEDh sont multiples<sup>79=53</sup>. La migraine est plus fréquente chez les patients atteints du SEDh et peut être associée non seulement à une réduction de la vision due à l'aura, mais aussi à des effets postdromiques tels que la sensibilité à l'éblouissement et éventuellement l'insuffisance de convergence<sup>80=54</sup>.

La malformation de Chiari a été signalée comme comorbide avec le SEDh; une descente anormalement basse de l'amygdale cérébelleuse peut interférer avec l'hydrodynamique du liquide céphalorachidien (LCR), entraînant une hypertension intracrânienne et un œdème papillaire menaçant la vision. Le SEDh peut entraîner une fuite spontanée de LCR, associée à des troubles visuels tels que la photophobie et la diplopie<sup>81=55</sup>. Il convient également de noter que les patients atteints de SEDh semblent avoir une récupération moins positive après une commotion, avec des trajectoires de guérison plus longues et plus lentes. Dans une série de 7 patients, la faible récupération et les plaintes visuomotrices persistantes (par exemple, insuffisance de convergence, déficience des poursuites lisses, déficience saccadique et/ou sensibilité à l'éblouissement) ont en fait conduit à un diagnostic de SEDh jusqu'alors non découvert<sup>82=56</sup>.

## Syndrome d'Ehler-Danlos de type arthrochaliasique

Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type arthrochaliasique (SEDA), également connu sous le nom de syndrome d'Ehlers-Danlos de type VII, est une maladie autosomique dominante causée par des mutations hétérozygotes dans les gènes COL1A1 et COL1A2, qui codent normalement les chaînes pro-alpha-1 et pro-alpha-2 du collagène de type 1. Ces mutations entraînent la perte de l'exon 6 dans l'un ou l'autre gène au cours du traitement du pré-ARNm et empêchent la formation correcte des fibrilles de collagène<sup>83=57</sup>. Auparavant, le syndrome était subdivisé en SED de type VIIA en cas d'atteinte de la chaîne alpha-1 ou en SED de type VIIB en cas d'atteinte de la chaîne alpha-2. Le SEDA est une maladie très rare dont la prévalence est inconnue et dont le nombre de cas rapportés n'est que de 49 dans le monde<sup>5, 83=57</sup>. Les critères de diagnostic peuvent être divisés en facteurs majeurs et mineurs. Les critères majeurs comprennent la luxation congénitale bilatérale de la hanche, l'hypermobilité articulaire généralisée sévère, la luxation récurrente des petites ou grandes articulations et l'hyperextensibilité de la peau. Les critères mineurs comprennent l'hypotonie musculaire, la cyphoscoliose, une ostéopénie radiologiquement légère, la fragilité des tissus, y compris des cicatrices atrophiques et une peau sujette aux ecchymoses<sup>83=57</sup>. Les critères cliniques minimaux pour le diagnostic sont soit une combinaison de luxation congénitale bilatérale de la hanche avec une hyperextensibilité de la peau, soit une hypermobilité articulaire généralisée sévère avec au moins deux autres critères mineurs. Cependant, le diagnostic doit être confirmé par une analyse génétique moléculaire<sup>84=58</sup>. Bien qu'elles ne soient pas incluses dans les critères de diagnostic, les observations oculaires ont été présentes dans plusieurs cas de SEDA, impliquant principalement la sclérotique, le cristallin et l'œil externe.

### Sclère

Les irrégularités sclérales sont associées à des mutations des gènes COL1A1 et COL1A2, qui entraînent une formation anormale de collagène de type 1. Dans une étude portant sur 49 patients atteints de SEDA, Brady et coll. ont identifié 3 sujets présentant une sclérotique bleue<sup>5</sup>. La sclérotique bleue résulte de l'amincissement puis de la transparence du collagène de type 1 dans la sclérotique, ce qui augmente la visibilité du pigment choroïdien sous-jacent et donne finalement à la sclérotique une teinte bleue<sup>5</sup>.

Des changements sclééraux similaires ont été associés à de multiples troubles du tissu conjonctif, notamment le syndrome de Marfan, l'ostéogénèse imparfaite, le pseudoxanthome élastique et le syndrome de Willems De Vries<sup>85-59</sup>. Comme le SEDa, l'ostéogénèse imparfaite résulte de mutations des gènes COL1A1 ou COL1A2 et se manifeste généralement par des sclérotiques bleues. Pirouzian et coll. ont rapporté trois cas de lésions graves du globe dues à la fragilité scléérale chez des patients atteints d'ostéogénèse imparfaite, un patient souffrant d'une perte totale de la vision et les deux autres de perforations scléérales ne menaçant pas la vue<sup>86-60</sup>. Les fibres de collagène de type 1 étant des composants structurels importants de la cornée et de la sclérotique, les patients atteints d'ostéogénèse imparfaite sont plus susceptibles de subir des ruptures et des lésions oculaires en cas de traumatisme<sup>85-59</sup>. Bien qu'aucun cas de ce type n'ait été rapporté chez les patients atteints de SEDa, ils peuvent présenter un risque similaire en raison des caractéristiques pathologiques partagées d'un collagène anormal et d'un amincissement de la sclérotique. L'amincissement scléral est également associé à des degrés croissants de myopie, à la présence d'un staphylome et à des lésions pathologiques de myopie dans la région sous-fovéale<sup>87-61</sup>.

### Le cristallin

Parmi les cas de SEDa rapportés, un patient présentait une ectopie lentis bilatérale, ou dislocation du cristallin<sup>88-62</sup>. Cette patiente a été initialement évaluée à l'âge de 7 mois en raison de nombreux symptômes musculo-squelettiques et systémiques, notamment une luxation de la hanche, une laxité articulaire et une redondance de la peau, et elle a été diagnostiquée à l'âge de 14 mois après une analyse biochimique. La pathologie sous-jacente de cette manifestation oculaire du SEDa n'a pas été étudiée, mais l'ectopie lentis est la manifestation la plus courante du syndrome de Marfan et on pense qu'elle est due à des microfibrilles de fibrilline anormales qui entraînent une faiblesse des fibres zonulaires et des défauts structurels de la capsule du cristallin<sup>89-63</sup>. Les effets de l'ectopie lentis varient en fonction du degré de dislocation, mais en cas de perturbation importante de la structure zonulaire ou du cristallin, les patients peuvent présenter une courbure accrue du cristallin, entraînant une myopie ou un astigmatisme lenticulaire<sup>90-64</sup>. La dislocation du cristallin est également associée à des complications oculaires majeures, notamment le glaucome à bloc pupillaire.

### Orbite

Le SEDa a également été associé à des observations oculaires externes, principalement l'hypertélorisme et les plis épicanthaux<sup>84-58</sup>. Sur les 49 patients atteints de SEDa examinés, trois présentaient à la fois un hypertélorisme et des plis épicanthaux<sup>88-62</sup>. La pathogénie de ces caractéristiques faciales n'a pas été bien étudiée, mais elles ont également été observées dans d'autres troubles du tissu conjonctif. L'hypertélorisme est fréquent dans le syndrome de Loeys-Dietz, qui résulte le plus souvent de variantes des gènes SMAD et TGFB et peut avoir un impact sur des produits génétiques tels que le collagène<sup>65</sup>. Les plis épicanthaux sont également observés dans d'autres sous-types du syndrome d'Ehlers-Danlos, notamment le syndrome classique (SED de types I et II) et le syndrome dermatosparaxis (SED de type VIIC).

La réparation de l'hypertélorisme améliore l'apparence du patient et, semble-t-il, son estime de soi<sup>2, 5, 91-65</sup>. Sachant que les patients atteints de SED font état d'un impact psychosocial négatif de leur état de santé, il semblerait raisonnable que les déformations faciales ne fassent qu'aggraver cette situation.

## Syndrome d'Ehlers-Danlos dermatosparaxis

Le syndrome d'Ehlers-Danlos dermatosparaxis (SEDd) est un sous-type extrêmement rare du SED avec seulement 10 cas rapportés<sup>92-66</sup>. Il se caractérise par une fragilité et une laxité cutanées sévères, une peau redondante et affaissée, une gestuelle faciale, des ecchymoses excessives et des complications secondaires à la fragilité viscérale et vasculaire, telles que de grosses hernies<sup>92, 93-66, 67</sup>. Le SEDd est causé par une mutation autosomique récessive de l'ADAMTS2 (A Disintegrin-like And Metalloprotease domain with Thrombospondin type 1 motifs 2), une enzyme qui clive le domaine propeptide aminoterminal du procollagène de types I, II et III<sup>92-66</sup>. Outre ces signes, diverses observations oculaires associées au SEDd ont également été rapportées.

### Cornée

Des anomalies cornéennes ont été décrites en association avec la mutation du gène ADAMTS2, codant pour une métallopeptidase défectueuse. Foster et coll. ont signalé une diminution de l'expression de l'ADAMTS2 dans des cellules de kératocône en culture<sup>94-68</sup>. Des mutations de l'ADAMTS2 ont également été impliquées dans la myopie dans des études d'association à l'échelle du génome menées par Flitcroft et coll.<sup>95-69</sup>. Ces anomalies cornéennes peuvent contribuer à l'apparition de divers symptômes, notamment une vision floue ou déformée, des éblouissements, une photosensibilité et des difficultés à conduire la nuit.

### Le cristallin

Il a été démontré que l'ectopie lentis, dislocation du cristallin, héréditaire avait un lien génétique avec des mutations dans la famille ADAMTS<sup>96-70</sup>. Par conséquent, les patients atteints de SEDd peuvent non seulement présenter des décalages de la réfraction, mais aussi les complications potentielles d'une malposition du cristallin, notamment le glaucome à bloc pupillaire, les lésions rétinienne, voire la cécité.

### Orbite et annexes oculaires

Les rapports de Malfait et coll. et de Colige et coll. ont fait état de caractéristiques oculaires telles qu'une sclérotique bleue et des paupières gonflées<sup>93, 97-67, 71</sup>. Le SEDd a également été associé à diverses anomalies dentaires telles que la micrognathie, l'occlusion frontale, l'hyperplasie gingivale, l'oblitération de la pulpe dentaire, l'attrition sévère de l'émail, les racines dysplasiques, ce qui peut augmenter le risque de douleur référée à l'orbite<sup>93-67</sup>.

### Complications vasculaires

La dermatosparaxie a également été associée à un risque plus élevé d'hémorragies intracrâniennes (18 % des cas de sous-types non vasculaires avec des phénotypes vasculaires)<sup>98-72</sup>. Les hémorragies intracrâniennes, si elles se produisent dans les voies visuelles, peuvent entraîner des défauts du champ visuel et des déficits du mouvement oculaire. 



- Dziak M. Ehlers-Danlos syndrome (EDS). Salem Press Encyclopedia of Health. 2021.
- Villani E, Garoli E, Bassotti A, et coll. The cornea in classic type Ehlers-Danlos syndrome: macro and microstructural changes. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013;54(13):8062-8068.
- Jacobs JWG, Cornelissens LJM, Veenhuizen MC, Hamel BCJ. Ehlers-Danlos Syndrome: A Multidisciplinary Approach. IOS Press; 2018.
- Demirdas S, Dulfer E, Robert L, Kempers M, van Beek D, Micha D, et coll. Recognizing the tenascin-X deficient type of Ehlers-Danlos syndrome: a cross-sectional study in 17 patients. *Clin Genet*. (2017) 91:411-25. 10.1111/cge.12853
- Malfait F, Wenstrup RJ, De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Genet Med*. (2010) 12:597-605.
- Gami A, Singman EL. Underlying Ehlers-Danlos syndrome discovered during neuro-ophthalmic evaluation of concussion patients: a case series. *BMC ophthalmology*. 2019;19(1):159.
- Ritelli M, Venturini M, Cinquina V, Chiarelli N, Colombi M. Multisystemic manifestations in a cohort of 75 classical Ehlers-Danlos syndrome patients: natural history and nosological perspectives. *Orphanet journal of rare diseases*. 2020;15(1):197.
- Gharbiya, M. et coll. Ocular Features in Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility Type: A Clinical and In Vivo Confocal Microscopy Study. *Am J Ophthalmol* 2012;154:593- 600.
- Colombi, M. et coll. Spectrum of mucocutaneous, ocular and facial features and delineation of novel presentations in 62 classical Ehlers-Danlos syndrome patients. *Clinical Genetics*. 2017;92:624-631.
- [https://childreneye.org/wiki/doku.php?id=ehlers\\_danlos\\_syndrome](https://childreneye.org/wiki/doku.php?id=ehlers_danlos_syndrome)
- Whitaker JK, Alexander P, Chau DY, Tint NL. Severe conjunctivochalasis in association with classic type Ehlers-Danlos syndrome. *BMC Ophthalmol*. (2012) 12:47. 10.1186/1471-2415-12-47
- Lindor NM, Bristow J. Tenascin-X deficiency in autosomal recessive Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet A*. (2005) 135:75-80. 10.1002/ajmg.a.30671
- Segev F, Héon E, Cole WG, Wenstrup RJ, Young F, Slomovic AR, et coll. Structural abnormalities of the cornea and lid resulting from collagen V mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. (2006) 47:565-73. 10.1167/iovs.05-0771
- Klaassens M, Reinstein E, Hilhorst-Hofstee Y, Schrandt JJ, Malfait F, Staal H, et coll. Ehlers-Danlos arthrochalasia type (VIIA-B)-expanding the phenotype: from prenatal life through adulthood. *Clin Genet*. (2012) 82:121-30. 10.1111/j.1399-0004.2011.01758.x
- <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-infantiles/maladies-du-tissu-conjonctif-chez-l-enfant/ost%C3%A9ogen%C3%A8se-imparfaite>
- <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/p%C3%A9diatrie/troubles-du-tissu-conjonctif-chez-l-enfant/syndrome-de-marfan>
- Syndrome de Loeys-Dietz — Wikipédia
- Ghoraba HH, Moshfeghi DM. Retinal Arterial Tortuosity in Marfan and Loeys-Dietz Syndromes. *Ophthalmol Retina*. 2023;7(6):554-557. doi:10.1016/j.oret.2023.02.014
- Loeys BL, Dietz HC. Loeys-Dietz Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et coll., eds. *Gene Reviews*®. University of Washington, Seattle; 1993. Accessed August 7,
- Neuroradiologic Manifestations of Loeys-Dietz Syndrome Type 1 - PMC. Accessed August 7, 2024.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7051610/>
- Maghsoudi D, Nixon TRW, Snead MP. Retinal detachment in Loeys-Dietz syndrome. *Am J Med Genet A*. 2023;191(3) :846-849. doi:10.1002/ajmg.a.63077
- MacCarrick G, Black JH, Bowdin S, et coll. Loeys-Dietz syndrome : a primer for diagnosis and management. *Genet Med*. 2014;16(8) :576-587. doi:10.1038/gim.2014.11
- Baldo F, Morra L, Feresin A, et coll. Neonatal presentation of Loeys-Dietz syndrome: two case reports and review of the literature. *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):85. doi:10.1186/s13052-022-01281-y
- <https://www.chuv.ch/fr/cmvr/patients-et-familles/maladies-vasculaires-rares/le-syndrome-de-loeys-dietz/>
- <https://stickler.org/wp-content/uploads/2016/06/SIP-French-Lay-pdf-Brochure.pdf>
- <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/p%C3%A9diatrie/troubles-du-tissu-conjonctif-chez-l-enfant/cutis-laxa>
- Asanad et coll. Ehlers-Danlos syndromes and their manifestations in the visual system. REVIEW article. *Front. Med.*, 26 September 2022 Sec. Ophthalmology, Volume 9 - 2022 | <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.996458>
- Giunta C, Steinmann B. Compound heterozygosity for a disease-causing G1489E [corrected] and disease-modifying G530S substitution in COL5A1 of a patient with the classical type of Ehlers-Danlos syndrome: an explanation of intrafamilial variability? *Am J Med Genet*. (2000) 90:72-9. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(20000103)90:1<72 ::AID-AJMG13>>3.0.CO;2-C
- Segev F, Héon E, Cole WG, Wenstrup RJ, Young F, Slomovic AR, et coll. Structural abnormalities of the cornea and lid resulting from collagen V mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. (2006) 47:565-73. doi: 10.1167/iovs.05-0771
- Brady AF, Demirdas S, Fournel-Gigleux S, Ghali N, Giunta C, Kapferer-Seebacher I, et coll. The Ehlers-Danlos syndromes, rare types. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. (2017) 175:70-115. doi: 10.1002/ajmg.c.31550
- Villani E, Garoli E, Bassotti A, Magnani F, Tresoldi L, Nucci P, et coll. The cornea in classic type Ehlers-Danlos syndrome: macro- and microstructural changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. (2013) 54:8062-8. doi: 10.1167/iovs.13-12837
- Whitaker JK, Alexander P, Chau DY, Tint NL. Severe conjunctivochalasis in association with classic type Ehlers-Danlos syndrome. *BMC Ophthalmol*. (2012) 12:47. doi: 10.1186/1471-2415-12-47
- Ritelli M, Venturini M, Cinquina V, Chiarelli N, Colombi M. Multisystemic manifestations in a cohort of 75 classical Ehlers-Danlos syndrome patients: natural history and nosological perspectives. *Orphanet J Rare Dis*. (2020) 15:197. doi: 10.1186/s13023-020-01470-0
- Colombi M, Dordoni C, Venturini M, Ciaccio C, Morlino S, Chiarelli N, et coll. Spectrum of mucocutaneous, ocular and facial features and delineation of novel presentations in 62 classical Ehlers-Danlos syndrome patients. *Clin Genet*. (2017) 92:624-31. doi: 10.1111/cge.13052
- Ritelli M, Cinquina V, Venturini M, Colombi M. Identification of the novel COL5A1 c.3369\_3431dup, p.(Glu1124\_Gly1144dup) variant in a patient within complete classical Ehlers-Danlos syndrome: The importance of phenotype-guided genetic testing. *Mol Genet Genomic Med*. (2020) 8:e1422. doi: 10.1002/mgg3.1422
- Osica P, Janas A. Dental problems in a patient with the classic type of Ehlers-Danlos syndrome-a case report. *Dev Period Med*. (2015) 19:496-502.
- Malfait F, Wenstrup RJ, De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Genet Med*. (2010) 12:597-605. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181eed412

38. de Leeuw K, Goorhuis JF, Tielliu IF, Symoens S, Malfait F, de Paepe A, et coll. Superior mesenteric artery aneurysm in a 9-year-old boy with classical Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet A.* (2012) 158A :626–9. doi: 10.1002/ajmg.a.34420
39. Lindor NM, Bristow J. Tenascin-X deficiency in autosomal recessive Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet A.* (2005) 135:75–80. doi: 10.1002/ajmg.a.30671
40. Demirdas S, Dulfer E, Robert L, Kempers M, van Beek D, Micha D, et coll. Recognizing the tenascin-X deficient type of Ehlers-Danlos syndrome: a cross-sectional study in 17 patients. *Clin Genet.* (2017) 91:411–25. doi: 10.1111/cge.12853
41. Guarnieri V, Morlino S, Di Stolfo G, Mastroianno S, Mazza T, Castori M. Cardiac valvular Ehlers-Danlos syndrome is a well-defined condition due to recessive null variants in COL1A2. *Am J Med Genet A.* (2019) 179:846–51. doi: 10.1002/ajmg.a.61100
42. Hata R, Kurata S, Shinkai H. Existence of malfunctioning pro alpha2(I) collagen genes in a patient with a pro alpha 2(I)-chain-defective variant of Ehlers-Danlos syndrome. *Eur J Biochem.* (1988) 174:231–7. doi: 10.1111/j.1432-1033.1988.tb14087.x
43. Kojima T, Shinkai H, Fujita M, Morita E, Okamoto S. Case report and study of collagen metabolism in Ehlers-Danlos syndrome type II. *J Dermatol.* (1988) 15:155–60. doi: 10.1111/j.1346-8138.1988.tb03668.x
44. Malfait F, Symoens S, Coucke P, Nunes L, De Almeida S, De Paepe A. Total absence of the alpha2(I) chain of collagen type I causes a rare form of Ehlers-Danlos syndrome with hypermobility and propensity to cardiac valvular problems. *J Med Genet.* (2006) 43:e36. doi: 10.1136/jmg.2005.038224
45. Pires SX, Pereira G, Paiva D, Cordeiro F, Fernandes M, Cotter J. Hyperdynamic Valve: A Rare Case of Ehlers-Danlos Syndrome. *J Med Cases.* (2021) 12:284–7. doi: 10.14740/jmc3692
46. Sasaki T AK, Ono M, Yamaguchi T, Furuta S, Nagai Y. Ehlers-Danlos syndrome. A variant characterized by the deficiency of pro alpha 2 chain of type I procollagen. *Arch Dermatol.* (1987) 123:76–9. doi: 10.1001/archderm.123.1.76
47. Schwarze U, Hata R, McKusick VA, Shinkai H, Hoyme HE, Pyeritz RE, et coll. Rare autosomal recessive cardiac valvular form of Ehlers-Danlos syndrome results from mutations in the COL1A2 gene that activate the nonsense-mediated RNA decay pathway. *Am J Hum Genet.* (2004) 74:917–30. doi: 10.1086/420794
48. Vandersteen AM, Lund AM, Ferguson DJ, Sawle P, Pollitt RC, Holder SE, et coll. Four patients with Sillence type I osteogenesis imperfecta and milk bone fragility, complicated by left ventricular cardiac valvular disease and cardiac tissue fragility caused by type I collagen mutations. *Am J Med Genet A.* (2014) 164A:386–91. doi: 10.1002/ajmg.a.36285
49. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et coll. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* (2017) 175:8–26. doi: 10.1002/ajmg.c.31552
50. Barthélémy O, Collet JP, Montalescot G. Cerebral embolism: a silent iatrogenic complication of TAVR that needs voiced consideration. *J Am Coll Cardiol.* (2016) 68:600–2. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.054
51. Long CP, Chan AX, Bakhoum CY, Toomey CB, Madala S, Garg AK, et coll. Prevalence of subclinical retinal ischemia in patients with cardiovascular disease - a hypothesis driven study. *E Clinical Medicine.* (2021) 33:100775. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100775
52. Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME, Bonow RO. Valvular heart disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* (2010) 85:483–500. doi: 10.4065/mcp.2009.0706
53. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1755-3768.2011.2364.x>  
A WEGENER, FG HOLTZ, R FINGER, A WEISSBACH. Characteristics of the anterior eye segment in patients affected by Ehlers-Danlos-syndrome. *Acta Ophthalmologica.* Volume 89, Issue s248, 2011.
54. Byers PH, Belmont J, Black J, De Backer J, Frank M, Jeunemaitre X, et coll. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* (2017) 175:40–7. doi: 10.1002/ajmg.c.31553
55. Germain DP. Clinical and genetic features of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Vasc Surg.* (2002) 16:391–7. doi: 10.1007/s10016-001-0229-y
56. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med.* (2000) 342:673–80. doi: 10.1056/NEJM200003093421001
57. Mebust DP ZJ. Proptosis, diplopia, and an ocular bruit in a patient with Ehlers-Danlos syndrome. *J Med Cases.* (2012) 4:146–8. doi: 10.4021/jmc915w
58. Mitra A, Ramakrishnan R, Kader MA. Open angle glaucoma in a case of Type IV Ehler-Danlos syndrome: a rarely reported association. *Indian J Ophthalmol.* (2014) 62:880–4. doi: 10.4103/0301-4738.141060
59. VanderWyst SS, Perkumas KM, Read AT, Overby DR, Stamer WD. Structural basement membrane components and corresponding integrins in Schlemm's canal endothelia. *Mol Vis.* (2011) 17:199–209.
60. Akar A, Gl D, Erdem Z, Sarathchandra P, Tysoc C, Pope M. Acrogeric Ehlers-Danlos syndrome type IV: report of a new patient with additional findings. *Eur J Dermatol.* (2002) 12:428–31.
61. Chikamoto N, Teranishi S, Chikama T, Nishida T, Ohshima K, Hatsukawa Y. Abnormal retinal blood vessels in Ehlers-Danlos syndrome type VI. *Jpn J Ophthalmol.* (2007) 51:453–5. doi: 10.1007/s10384-007-0470-1
62. Lumi X, Bergant G, Lumi A, Mahnic M. Outcomes of vitrectomy for retinal detachment in a patient with Ehlers-Danlos syndrome type IV: a case report. *J Med Case Rep.* (2021) 15:249. doi: 10.1186/s13256-021-02855-w
63. Pollack JS, Custer PL, Hart WM, Smith ME, Fitzpatrick MM. Ocular complications in Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Arch Ophthalmol.* (1997) 115:416–9. doi: 10.1001/archophth.1997.01010150418018
64. Jindal R CA, Arul D, Dhanjil S, Chataway J, Cheshire NJ. Vascular Manifestations of Type IV Ehlers-Danlos Syndrome. *ejves Extra.* (2005) 9:135–8. doi: 10.1016/j.ejvsextra.2005.04.005
65. Riley B. The Many Facets of Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome. *J Am Osteopath Assoc.* (2020) 120:30–2. doi: 10.7556/jaoa.2020.012
66. Gensemer C, Burks R, Kautz S, Judge DP, Lavalley M, Norris RA. Hypermobile Ehlers-Danlos syndromes: Complex phenotypes, challenging diagnoses, and poorly understood causes. *Dev Dyn.* (2021) 250:318–44. doi: 10.1002/dvdy.220
67. Tinkle B, Castori M, Berglund B, Cohen H, Grahame R, Kazkaz H, et coll. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* (2017) 175:48–69. doi: 10.1002/ajmg.c.31538
68. Gharbiya M, Moramarco A, Castori M, Parisi F, Celletti C, Marengo M, et coll. Ocular features in joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type: a clinical and in vivo confocal microscopy study. *Am J Ophthalmol.* (2012) 154:593–600.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2012.03.023

69. Ho DS, Vaou OE, Hohler AD. Dry eye syndrome and sicca complex are commonly found in patients with postural orthostatic tachycardia syndrome. *Clin Ophthalmol.* (2020) 14:4015–21. doi: 10.2147/OPTH.S279520
70. Mishra MB, Ryan P, Atkinson P, Taylor H, Bell J, Calver D, et coll. Extra-articular features of benign joint hypermobility syndrome. *Br J Rheumatol.* (1996) 35:861–6. doi: 10.1093/rheumatology/35.9.861
71. Chiarelli N, Ritelli M, Zoppi N, Colombi M. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of classical, vascular, and hypermobile Ehlers–Danlos syndromes. *Genes.* (2019) 10:609. doi: 10.3390/genes10080609
72. Ikuno Y. Overview of the complications of high myopia. *Retina.* (2017) 37:2347–51. doi: 10.1097/IAE.0000000000001489
73. Mahroo OA, Hykin PG. Confirmation that angioid streaks are not common in Ehlers–Danlos syndrome. *JAMA Ophthalmol.* (2019) 137:1463. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2019.2549
74. Perez-Roustit S, Nguyen DT, Xerri O, Robert MP, De Vergnes N, Mincheva Z, et coll. Ocular manifestations in Ehlers–Danlos Syndromes: Clinical study of 21 patients. *J Fr Ophtalmol.* (2019) 42:722–9. doi: 10.1016/j.jfo.2019.01.005
75. Singman EL, Doyle JJ. Angioid streaks are not a common feature of Ehlers–Danlos syndrome. *JAMA Ophthalmol.* (2019) 137:239. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.5995
76. Salinas R, Puig M, Fry CL, Johnson DA, Kheirkhah A. Floppy eyelid syndrome: A comprehensive review. *Ocul Surf.* (2020) 18:31–9. doi: 10.1016/j.jtos.2019.10.002
77. McDermott ML, Holladay J, Liu D, Puklin JE, Shin DH, Cowden JW. Corneal topography in Ehlers–Danlos syndrome. *J Cataract Refract Surg.* (1998) 24:1212–5. doi: 10.1016/S0886-3350(98)80013-8
78. Louie A, Meyerle C, Francomano C, Srikumaran D, Merali F, Doyle JJ, et coll. Survey of Ehlers–Danlos Patients' ophthalmic surgery experiences. *Mol Genet Genomic Med.* (2020) 8:e1155. doi: 10.1002/mgg3.1155
79. Henderson FC, Austin C, Benzel E, Bolognese P, Ellenbogen R, Francomano CA, et coll. Neurological and spinal manifestations of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* (2017) 175:195–211. doi: 10.1002/ajmg.c.31549
80. Singman EL, Matta NS, Silbert DI. Convergence insufficiency associated with migraine: a case series. *Am Orthopt J.* (2014) 64:112–6. doi: 10.3368/aoj.64.1.112
81. Curone M, Peccarisi C, Bussone G. Headache attributed to intracranial pressure alterations: applicability of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3 beta version versus ICHD-2). *NeuroSci.* (2015) 36:137–9. doi: 10.1007/s10072-015-2202-5
82. Gami A, Singman EL. Underlying Ehlers–Danlos syndrome discovered during neuro-ophthalmic evaluation of concussion patients: a case series. *BMC Ophthalmol.* (2019) 19:159. doi: 10.1186/s12886-019-1174-2
83. Martín-Martín M, Cortés-Martín J, Tovar-Gálvez MI, Sánchez-García JC, Díaz-Rodríguez L, Rodríguez-Blanque R. Ehlers–Danlos syndrome type arthrochalasia: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* (2022) 19:1870. doi: 10.3390/ijerph19031870
84. Ayoub S, Ghali N, Angwin C, Baker D, Baffini S, Brady AF, et coll. Clinical features, molecular results, and management of 12 individuals with the rare arthrochalasia Ehlers–Danlos syndrome. *Am J Med Genet A.* (2020) 182:994–1007. doi: 10.1002/ajmg.a.61523
85. Oh EK, Choi HJ, Oh JY, Kim MK, Wee WR. Sequential traumatic and spontaneous corneal rupture in patient with osteogenesis imperfecta. *Can J Ophthalmol.* (2016) 51:e81–4. doi: 10.1016/j.cjco.2016.01.001
86. Pirouzian A, O'Halloran H, Scher C, Jockin Y, Yaghamai R. Traumatic and spontaneous scleral rupture and uveal prolapse in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* (2007) 44:315–7. doi: 10.3928/01913913-20070901-11
87. Dhakal R, Vupparaboina KK, Verkicharla PK. Anterior sclera undergoes thinning with increasing degree of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* (2020) 61:6. doi: 10.1167/iovs.61.4.6
88. Klaassens M, Reinstein E, Hilhorst-Hofstee Y, Schrandt JJ, Malfait F, Staal H, et coll. Ehlers–Danlos arthrochalasia type (VIIA–B)–expanding the phenotype: from prenatal life through adulthood. *Clin Genet.* (2012) 82:121–30. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01758.x
89. Traboulsi EI, Whittum-Hudson JA, Mir SH, Maumenee IH. Microfibril abnormalities of the lens capsule in patients with Marfan syndrome and ectopia lentis. *Ophthalmic Genet.* (2000) 21:9–15. doi: 10.1076/1381-6810(200003)21:1;1-I;FT009
90. Nelson LB, Maumenee IH. Ectopia lentis. *Surv Ophthalmol.* (1982) 27:143–60. doi: 10.1016/0039-6257(82)90069-8
91. Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D, Alaerts M, Van Laer L, Loeys BL. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers–Danlos syndrome, and Loeys–Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg.* (2017) 6:582–94. doi: 10.21037/acs.2017.11.03
92. Van Damme T, Colige A, Syx D, Giunta C, Lindert U, Rohrbach M, et coll. Expanding the clinical and mutational spectrum of the Ehlers–Danlos syndrome, dermatosparaxis type. *Genet Med.* (2016) 18:882–91. doi: 10.1038/gim.2015.188
93. Malfait F, De Coster P, Hausser I, van Essen AJ, Franck P, Colige A, et coll. The natural history, including orofacial features of three patients with Ehlers–Danlos syndrome, dermatosparaxis type (EDS type VIIC). *Am J Med Genet A.* (2004) 131:18–28. doi: 10.1002/ajmg.a.30299
94. Foster JW, Shinde V, Soiberman US, Sathe G, Liu S, Wan J, et coll. Integrated stress response and decreased ECM in cultured stromal cells from keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* (2018) 59:2977–86. doi: 10.1167/iovs.18-24367
95. Flitcroft DI, Loughman J, Wildsoet CF, Williams C, Guggenheim JA, Consortium N. Novel myopiagenes and pathways identified from syndromic forms of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* (2018) 59:338–48. doi: 10.1167/iovs.17-22173
96. Bevitt DJ, Mohamed J, Catterall JB Li Z, Arris CE, Hiscott P, et coll. Expression of ADAMTS metalloproteinases in the retinal pigment epithelium derived cell line ARPE-19: transcriptional regulation by TNF alpha. *Biochim Biophys Acta.* (2003) 1626:83–91. doi: 10.1016/S0167-4781(03)00047-2
97. Colige A, Sieron AL Li SW, Schwarze U, Petty E, Wertelecki W, et coll. Human Ehlers–Danlos syndrome type VII C and bovine dermatosparaxis are caused by mutations in the procollagen I N-proteinase gene. *Am J Hum Genet.* (1999) 65:308–17. doi: 10.1086/302504
98. D'hondt S, Van Damme T, Malfait F. Vascular phenotypes in nonvascular subtypes of the Ehlers–Danlos syndrome: a systematic review. *Genet Med.* (2018) 20:562–73. doi: 10.1038/gim.2017.138