



**HAL**  
open science

# Le syndrome Ehlers-Danlos chez l'animal: présentations cliniques, défauts histologiques et anomalies génétiques connues dans les différentes espèces

Marie Casanova

## ► To cite this version:

Marie Casanova. Le syndrome Ehlers-Danlos chez l'animal: présentations cliniques, défauts histologiques et anomalies génétiques connues dans les différentes espèces. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-03970706

**HAL Id: dumas-03970706**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03970706v1>**

Submitted on 2 Feb 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

---

Année 2022

**LE SYNDROME EHLERS-DANLOS CHEZ L'ANIMAL :  
PRÉSENTATIONS CLINIQUES, DÉFAUTS HISTOLOGIQUES  
ET ANOMALIES GÉNÉTIQUES CONNUS DANS LES  
DIFFÉRENTES ESPÈCES**

**THÈSE**

pour obtenir le diplôme d'État de

**DOCTEUR VÉTÉRINAIRE**

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 1<sup>er</sup> juillet 2022

par

**Marie, Denise, Thérèse CASANOVA**

sous la direction de

**Lucie CHEVALLIER**

**Jury**

<b>Président du jury :</b>	<b>M. Grégory JOUVION</b>	Professeur à l'EnvA
<b>Directrice de thèse :</b>	<b>Mme Lucie CHEVALLIER</b>	Maître de Conférences à l'EnvA
<b>Examinatrice :</b>	<b>Mme Noëlle COCHET-FAIVRE</b>	Maître de Conférences à l'EnvA



**Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire**



Version du 8 février 2022

**Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR**

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Blaga	Radu	Maître de conférences HDR	DPASP
M	Blot	Stephane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loic	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Fédérighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guéneq	Christelle	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Perrot	Sébastien	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

**Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV**

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Benckroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Constant	Fabienne	Maître de conférences	DPASP
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
Mme	Decambon	Adeline	Maître de conférences	DEPEC
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences associé	DPASP
M	Desbois	Christophe	Maître de conférences	DEPEC
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
M	Mauffré	Vincent	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mespoulhès-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Ravary-Plumioën	Bérandère	Maître de conférences	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP



# Remerciements

**Au Président du Jury de cette thèse, Grégory Jouvion, Professeur à l'EnvA,**

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.

Hommages respectueux.

**À Madame le Docteur Lucie Chevallier, Maitre de conférences à l'EnvA,**

Pour m'avoir proposé un sujet de thèse personnalisé, pour votre encadrement tout au long de ce travail.

Pour votre recul de chercheuse sur le Syndrome Ehlers-Danlos qui a beaucoup contribué au caractère exhaustif de cette thèse.

Pour avoir fait naître chez moi un grand intérêt pour cette maladie.

Profonds remerciements.

**À Madame le Docteur Noëlle Cochet-Faivre, Maitre de conférences à l'EnvA,**

Pour vos connaissances précieuses et votre grande expérience de dermatologue. Pour vos informations aidantes sur les animaux atteints du Syndrome Ehlers-Danlos que vous avez soignés au Centre Hospitalier Vétérinaire d'Alfort.

Pour avoir accepté de faire partie du jury et pour vous être rendue disponible.

Profonds remerciements.



# Table des matières

---

<b>Liste des figures</b> .....	<b>3</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>7</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>9</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>11</b>
I. Le syndrome Ehlers-Danlos : une maladie du tissu conjonctif initialement décrite chez l'homme .....	13
A. <i>Historique de découverte de la maladie</i> .....	13
B. <i>Historique de la classification du SED</i> .....	13
C. <i>Prévalence du SED : une maladie rare ?</i> .....	16
II. Rappels sur le tissu conjonctif .....	17
A. <i>Les deux grands types de tissu conjonctif</i> .....	17
1. <i>Le tissu conjonctif lâche</i> .....	17
2. <i>Le tissu conjonctif dense</i> .....	17
B. <i>Éléments du tissu conjonctif altérés dans le cadre du SED</i> .....	19
1. <i>Le collagène</i> .....	19
2. <i>Les protéoglycanes</i> .....	25
3. <i>La ténascine XB</i> .....	28
III. Les modèles animaux du SED .....	28
A. <i>Mise en évidence de tableaux cliniques comparables au SED chez l'animal</i> .....	28
B. <i>Espèces dans lesquelles est décrit un syndrome SED-like</i> .....	28
1. <i>Chez le chien</i> .....	28
2. <i>Chez le chat</i> .....	29
3. <i>Chez la vache</i> .....	29
4. <i>Chez le mouton</i> .....	29
5. <i>Chez le cheval</i> .....	29
6. <i>Description dans d'autres espèces</i> .....	31
C. <i>Anomalies cliniques</i> .....	31
1. <i>Anomalies cutanées</i> .....	31
2. <i>Hyperlaxité ligamentaire</i> .....	38
3. <i>Symptômes oculaires</i> .....	39
4. <i>Anomalies vasculaires</i> .....	40
5. <i>Anomalies buccales</i> .....	41
6. <i>Hernies</i> .....	41
7. <i>Modifications vocales</i> .....	42
D. <i>Anomalies histologiques</i> .....	42
1. <i>Derme et épiderme</i> .....	42
2. <i>Structures cardio-vasculaires</i> .....	52
3. <i>Structures tendino-ligamenteuses</i> .....	54
4. <i>Structures articulaires</i> .....	58
5. <i>Structures oculaires</i> .....	58
6. <i>Filum terminale (exclusivement chez les chevaux atteints de HERDA)</i> .....	59



7. Ponts myo-duraux (PMD) (exclusivement chez les chevaux atteints de HERDA).....	60
<i>E. Anomalies moléculaires et mutations génétiques</i> .....	63
1. Synthèse des chaînes $\alpha$ du collagène.....	63
2. Maturation du collagène .....	65
3. Dépôt de collagène dans la MEC .....	70
4. Biosynthèse des protéoglycanes .....	71
<b>Liste des références bibliographiques</b> .....	<b>77</b>

# Liste des figures

---

Figure 1 : Vue en MET de fibres de collagène dans du tissu conjonctif dense irrégulier.....	20
Figure 2 : De la chaîne polypeptidique à la fibre de collagène (de type I) (Ross et Pawlina, 2016).....	21
Figure 3 : Différentes phases de synthèse du collagène (Mouw <i>et al.</i> , 2014).....	25
Figure 4 : Illustration du tissu conjonctif et ses différents composants (Ross et Pawlina, 2006).....	26
Figure 5 : Agrécane (traduit d'après Ross et Pawlina, 2016).....	27
Figure 6 : Hyperextensibilité cutanée .....	32
Figure 7 : Plis cutanés cervicaux chez une vache Holstein à asthénie cutanée.....	33
Figure 8 : Plaies ulcératives .....	34
Figure 9 : Lésions cutanées linéaires chez un veau limousin à dermatosparaxie .....	34
Figure 10 : Plaie ulcéreuse cervicale avec décollement de la peau des tissus sous-jacents chez un veau Holstein à asthénie cutanée. ....	35
Figure 11 : Eventration spontanée à la naissance chez un poulain à WWFS .....	35
Figure 12 : Cicatrice à la texture de « papyrus » chez un veau Holstein atteint d'asthénie cutanée. ....	36
Figure 13 : Plaies ulcératives cicatrisant difficilement chez un persan à SED .....	36
Figure 14 : Hyperhydratation cutanée chez un veau charolais à dermatosparaxie .....	37
Figure 15 : Peau lâche avec sérome sous-jacent en résorption laissant un poil blanchi chez un Quarter Horse de 2 ans .....	37
Figure 16 : Hypermobilité du genou chez un Quarter Horse de 1 an .....	38
Figure 17 : Œdème cornéen et pigmentation superficielle de la cornée chez une chienne croisée diagnostiquée atteinte du SED.....	39
Figure 18 : Opacité diffuse chez un cheval atteint de HERDA.....	40
Figure 19 : Rupture complète de l'artère sub-clavière chez un chien de 7 mois .....	41
Figure 20 : Hernies ombilicale et inguinales chez un chiot Setter anglais atteint d'asthénie cutanée .....	41

Figure 21 : Amincissement du derme et de l'épiderme chez des chiens .....	42
Figure 22 : Amincissement cutané chez un poulain atteint de WFFS .....	43
Figure 23 : Coupe histologique dermique de chiens atteints de SED .....	43
Figure 24 : Anomalies du collagène .....	44
Figure 25 : Ruptures cutanées et hémorragies sous-cutanées.....	44
Figure 26 : Analyse de derme en MET .....	45
Figure 27 : Coupes de peau de cheval atteint de HERDA.....	46
Figure 28 : Coupes de peau de poulain atteint du WFFS.....	46
Figure 29 : Coupes histologiques de dermes de chats .....	47
Figure 30 : Analyse histologique de peau de chat SED.....	47
Figure 31 : Coupe dermique de vache atteinte de SED.....	48
Figure 32 : Analyse en MET des fibres de collagène.....	48
Figure 33 : Image MET de coupe dermique chez un veau à asthénie cutanée.....	49
Figure 34 : Coupe dermique de vache atteinte de SED.....	49
Figure 35 : Coupe histologique de derme de mouton à dermatosparaxie.....	50
Figure 36 : Visualisation en MET d'une coupe dermique de lapin .....	50
Figure 37 : Coupe d'artère subclavière de chien SED.....	52
Figure 38 : Image MET de biopsie artérielle d'un chien atteint de SED .....	53
Figure 39 : Modifications histopathologiques du tissu aortique dans la DSLD .....	53
Figure 40 : Image ultrastructurale de cellules aortiques. ....	54
Figure 41 : Coupes histologiques de ligament fémoro-patellaire .....	55
Figure 42 : Images en MET de coupe de ligament fémoro-patellaire.....	55
Figure 43 : Coupes histologiques de tendons fléchisseurs.....	56
Figure 44 : Etude ultrastructurale des fibres de collagène .....	56
Figure 45 : Etude ultrastructurale de la cornée de chevaux.....	58
Figure 46 : Coupe histologique de <i>filum terminale</i> chez un cheval atteint de HERDA .....	59
Figure 47 : Analyse MET du <i>filum terminale</i> d'un cheval atteint de HERDA .....	60

Figure 48 : Coupe de jonction atlanto-occipitale chez un cheval sain.....	61
Figure 49 : Agrandissement de la photo précédente mettant en évidence le pont myodural .....	61
Figure 50 : Manchon de cellules inflammatoires dans le pont myo-dural de la jonction atlanto-occipitale chez un cheval atteint de HERDA.....	62
Figure 51 : Coupe de pont myodural en MET chez un cheval atteint de HERDA. ....	62
Figure 52 : Hyperlaxité articulaire et cicatrisation anormale chez une patiente présentant une mutation du gène <i>COL5A1</i> . ....	63
Figure 53 : Hyperextensibilité cutanée chez un labrador présentant une mutation du gène <i>COL5A1</i> . ....	64
Figure 54 : Migration du collagène dénaturé sur gels d'électrophorèse chez un veau sain et chez un veau atteint de dermatosparaxie .....	65
Figure 55 : Représentation schématique comparative de la protéine ADAMTS2 chez des patients à SED de type dermatosparaxique ainsi que chez des moutons et vaches à dermatosparaxie.....	66
Figure 56 : Plaies cutanées sévères sur la tête d'un mouton White Dorper homozygote pour l'allèle défectueux du gène <i>ADAMTS2</i> .....	66
Figure 57 : Déformation du rachis chez une patiente atteinte du SED cyphoscoliotique.....	69
Figure 58 : Nanisme chez le Frison.....	72



# Liste des tableaux

---

Tableau 1 : Classification de Villefranche (traduite d'après Beighton <i>et al.</i> , 1998).....	14
Tableau 2 : Classification clinique des différents types de SED, avec leur mode de transmission et leurs bases moléculaires (traduit d'après Malfait <i>et al.</i> , 2017).....	15
Tableau 3 : Critères diagnostiques du SED classique (Malfait <i>et al.</i> , 2017).....	16
Tableau 4 : Gènes codant pour les différents types de gènes (d'après Kadler <i>et al.</i> , 2007 ; « Gene - NCBI », 2022).....	23
Tableau 5 : Tableau résumant les mutations génétiques et maladies décrites causant des syndromes SED-like chez les animaux, avec les symptômes et anomalies observées dans les différents cas.....	75



# Liste des abréviations

---

AD : Autosomique dominant  
ADAMTS2 : *ADAM Metallopeptidase With Thrombospondin Type 1 Motif 2*  
AINS : Anti-inflammatoires non-stéroïdiens  
AR : Autosomique récessif  
BMP2 : *Bone Morphogenetic Protein 2*  
B4GALT7 :  $\beta$ 1,4-galactosyltransferase 7  
COL : Collagène  
CS : Chondroïtine-sulfate  
CTGF : *Connective Tissue Growth Factor*  
DSL D : *Degenerative Suspensory Ligament Desmitis*  
EPYC : Gène codant pour l'épiphycan  
ESPA : *Equine Systemic Proteoglycan Accumulation*  
FACIT : *Fibril-Associated Collagens with Interrupted Triple Helixes*  
GAGs : Glucosaminoglycanes  
HERDA : *Hereditary Equine Regional Dermal Asthenia*  
HPLN1 : *Hyaluronan and Proteoglycan Link Protein 1*  
KS : Kératane-sulfate  
LH : Lysyl hydroxylase  
MEC : Matrice extra-cellulaire  
MET : Microscopie électronique en transmission  
PCR : *Polymerase Chain Reaction*  
PGs : Protéoglycanes  
PLOD1 : *Procollagen-Lysine,2-Oxoglutarate 5-Dioxygenase 1*  
PNPI : I-N-procollagène peptidase  
PPIB : Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase B  
RER : Reticulum endoplasmique rugueux  
SED : Syndrome Ehlers-Danlos  
TGF  $\beta$  : *Transforming Growth Factor*  
TNF  $\alpha$  : *Tumor necrosis factor  $\alpha$*   
TNXB : Gène codant pour la ténascine XB  
TSK : Tsukuchi  
WFFS : *Warmblood Fragile Foal Syndrome*  
AEBP1 : *AE Binding Protein 1*



## Acides aminés

<b>Nom</b>	<b>Code à 1 lettre</b>	<b>Code à 3 lettres</b>	<b>Nom</b>	<b>Code à 1 lettre</b>	<b>Code à 3 lettres</b>
Alanine	A	Ala	Leucine	L	Leu
Arginine	R	Arg	Lysine	K	Lys
Asparagine	N	Asn	Méthionine	M	Met
Aspartate	D	Asp	Phénylalanine	F	Phe
Cystéine	C	Cys	Proline	P	Pro
Glutamate	E	Glu	Sérine	S	Ser
Glutamine	Q	Gln	Thréonine	T	Thr
Glycine	G	Gly	Tryptophane	W	Trp
Histidine	H	His	Tyrosine	Y	Tyr
Isoleucine	I	Ile	Valine	V	Val

# Introduction

---

Le Syndrome Ehlers-Danlos (SED) est une maladie héréditaire initialement décrite chez l'homme affectant différents éléments du tissu conjonctif avec, au premier plan, des altérations de la structure et/ou de l'organisation du collagène. Le SED est un « syndrome » : il s'agit d'un groupe cliniquement et génétiquement hétérogène de maladies héréditaires du tissu conjonctif caractérisé par une hyperextensibilité cutanée, une hyperlaxité ligamentaire associée à une hypermobilité articulaire ainsi qu'une fragilité cutanée. Décrite depuis le début du 20<sup>ème</sup> siècle, cette maladie est aujourd'hui bien connue et de nombreuses formes différentes, avec différents tableaux cliniques et mutations délétères ont été mises en évidence. Plusieurs classifications répertoriant les différentes formes ont été successivement dressées. Depuis 2017, c'est la classification internationale de Malfait, révisée en 2020, qui sert de référence (Malfait *et al.*, 2017 ; Malfait *et al.*, 2020).

Des tableaux cliniques comparables au SED humain, avec des lésions histologiques du derme ou des modifications moléculaires d'éléments de la matrice extracellulaire ont été décrits chez d'autres espèces animales (chien, chat, cheval, mouton, vache, buffle, lapin, vison).

Cette thèse a pour objectif de dresser une présentation exhaustive des connaissances bibliographiques actuelles de ce syndrome chez les animaux.



# **I. Le syndrome Ehlers-Danlos : une maladie du tissu conjonctif initialement décrite chez l'homme**

## **A. Historique de découverte de la maladie**

Le SED a été baptisé du nom de deux scientifiques du début du XXème siècle ayant décrit des tableaux cliniques de SED comme des entités pathologiques à part entière : il s'agit du dermatologue danois Edvard Lauritz Ehlers (1863-1937) et du physicien français Henri-Alexandre Danlos (1844–1912).

La première description clinique d'un syndrome associant laxité, fragilité cutanée et hypermobilité articulaire est attribuée au Dr Tschernogobow qui présenta deux cas comparables à la Société de Dermatologie et de Vénérologie de Moscou en 1892 (Tschernogobow, 1991).

En 1901, Ehlers donne davantage de visibilité à ce nouveau syndrome en décrivant le cas d'un patient aux articulations hyperlaxes, à la peau très extensible et aux contusions fréquentes. En 1908, Danlos remet en question le diagnostic de « xanthome juvénile pseudo-diabétique » chez un patient présentant des lésions cutanées aux genoux et aux coudes et imagine à la place une cause vasculaire et inflammatoire (Parapia et Jackson, 2008). C'est en 1936 que pour la première fois est publiée une série de cas ayant en commun hyperextensibilité cutanée, hyperlaxité articulaire et fragilité tissulaire sous le nom de « syndrome d'Ehlers-Danlos » (Weber, 1936).

## **B. Historique de la classification du SED**

À la fin des années 1960 commencent des recherches pour mettre en place une classification du SED et en 1988 une nosologie internationale propose une première classification avec 9 sous-types de SED. Cependant, cette classification ne permettait ni de discriminer efficacement les différents types de SED entre eux, ni de différencier le SED d'autres maladies du tissu conjonctif y ressemblant (Beighton *et al.*, 1998).

Ainsi, cette classification est revue et la classification de Villefranche est présentée en 1998. Cette classification est basée principalement sur l'étiologie des différents types. Six types majeurs sont présentés avec leur mode de transmission, l'origine moléculaire des anomalies cliniques quand elle est connue et leur présentation clinique. Un encart « autres types » présentant les formes plus exceptionnelles est ajouté (Beighton *et al.*, 1998). Destinée aux médecins généralistes pour permettre un diagnostic plus efficace que précédemment, elle donne aussi pour chaque type une liste de critères diagnostics majeurs (critères à forte spécificité diagnostique) et mineurs (critères mettant sur la voie d'un éventuel SED mais devant faire l'objet d'une confirmation moléculaire de laboratoire pour confirmer le diagnostic) (Beighton *et al.*, 1998). La présentation de Villefranche traduite est présentée dans le tableau 1 ci-après.

**Tableau 1 : Classification de Villefranche (traduite d'après Beighton *et al.*, 1998).**

Type de SED	Mode de transmission	Anomalie microscopique	Exemples de présentations cliniques
Classique (SED de types I et II)	AD	Collagène de type V anormal	Extensibilité cutanée, cicatrices, hypermobilité articulaire, hypotonie musculaire, hernies
Hypermobile (SED de type III)	AD	Inconnu	Extensibilité cutanée, texture de velours, tendance aux ecchymoses, hypermobilité articulaire, luxations fréquentes
Vasculaire (SED de type IV)	AD	Collagène de type III anormal	Ruptures artérielles, tendance aux ecchymoses, varicosités, hypermobilité des petites articulations
Kyphoscoliotique (SED de type VI)	AR	Déficiência en LH	Elasticité des tissus péri-articulaires, hypotonie chez les enfants, fragilité de la sclère, scoliose depuis la naissance
Arthrochalasique (SED de type VII)	AD	Déficiência de chaînes dans le collagène de type I	Hypermobilité articulaire et luxations, extensibilité de la peau, tendance aux ecchymoses, hypotonie musculaire, kyphoscoliose
Dermatosparaxique (inclus dans le SED de type VII)	AR	Déficiência enzymatique dans le collagène de type I	Pans de peau inutiles, texture douce et pâteuse, tendance aux ecchymoses, hernies, rupture prématurée des membranes fœtales

AD : autosomique dominant. AR : autosomique récessif. LH : Lysyl hydroxylase.

Cette table de classification a été utilisée jusqu'en 2017, année de parution de la classification de Malfait. Fruit d'un consortium international sur le sujet, cette classification inclut de nouveaux sous-types de SED mis en évidence entre 1989 et 2017 : 13 sous-types sont ainsi décrits. Par ailleurs, même si cette classification reste une classification clinique avec la description des phénotypes pour chaque sous-type, grâce à l'arrivée du séquençage génétique, elle apporte de nouvelles données en précisant pour chaque sous-type les mutations incriminées ainsi que les protéines défectueuses en raison des mutations. Désormais, le diagnostic définitif du type de SED repose sur la confirmation moléculaire avec la mise en évidence de mutations génétiques (Malfait *et al.*, 2017). Cette classification est révisée en 2020 et un 14<sup>ème</sup> sous-type est ajouté, le sous-type 2 « classique-like » (Malfait *et al.*, 2020). La classification révisée de Malfait traduite est présentée dans le tableau 2 ci-après.

**Tableau 2 : Classification clinique des différents types de SED, avec leur mode de transmission et leurs bases moléculaires (traduit d'après Malfait et al., 2017).**

Sous-type clinique de SED	Abréviation	MT	Gène muté	Protéine anormale
SED Classique	SEDc	AD	Fréquent : <i>COL5A1</i> , <i>COL5A2</i> Rare : <i>COL1A1</i> c.934C>T, p.(Arg312Cys)	Collagène de type V Collagène de type I
"classique-like" SED 1	SEDcl1	AR	<i>TNXB</i>	Ténascine XB
"classique-like" SED 2	SEDcl2	AR	<i>AEBP1</i>	<i>AE Binding Protein 1</i>
SED cardiaque-valvulaire	SEDcv	AR	<i>COL1A2</i> (mutation biallélique conduisant à une DAN pour <i>COL1A2</i> et une absence de chaîne de collagène pro $\alpha 2(1)$ )	Collagène de type I
SED vasculaire	SEDv	AD	Fréquent : <i>COL3A1</i> Rare : <i>COL1A1</i> c.943C>T, p.(Arg312Cys)c.1720C>T, p.(Arg574Cys) c.3227C>T, p.(Arg1093Cys)	Collagène de type III Collagène de type I
SED hypermobile	SEDh	AD	Inconnue	Inconnue
SED arthrochalasique	SEDa	AD	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	Collagène de type I
SED dermatosparactique	SEDd	AR	<i>ADAMTS2</i>	ADAMTS-2
SED kyphoscoliotique	SEDk	AR	<i>PLOD1</i> <i>FKBP14</i>	LH1 FKBP22
Syndrome de la cornée fragile	SCF	AR	<i>ZNF469</i> <i>PRDM5</i>	ZNF469 PRDM5
SED Spondylodysplasique	SEDsp	AR	<i>B4GALT7</i> <i>B4GALT6</i> <i>SLC39A13</i>	$\beta 4$ GalT7 $\beta 3$ GalT6 ZIP13
SED Musculocontractural	SEDmc	AR	<i>CHST14</i> <i>DSE</i>	D4ST1 DES
SED myopathique	SEDm	AD ou AR	<i>COL12A1</i>	Collagène de type XII
SED périodontal	SEDp	AD	<i>C1R</i> <i>C1S</i>	C1r C1s

MT : mode de transmission. AD : autosomal dominant. AR : autosomal récessif.  
DAN : dégradation des ARNm non-sens.

Un ensemble de critères cliniques sont proposés pour diagnostiquer le SED et distinguer ce syndrome des autres maladies à l'origine de symptômes similaires (Malfait *et al.*, 2017 ; Malfait *et al.*, 2020). Ci-dessous, dans le tableau 3, est présenté un exemple d'ensemble de critères diagnostiques majeurs et mineurs donné dans la classification de Malfait avec le cas du SED de type classique :

**Tableau 3 : Critères diagnostiques du SED classique (Malfait *et al.*, 2017).**

<b>SED de type Classique</b>	
<b>Critères diagnostiques majeurs</b>	1) Hyperextensibilité de la peau et cicatrisation atrophique 2) Hypermobilité articulaire généralisée
<b>Critères diagnostiques mineurs</b>	1) Tendance aux ecchymoses 2) Peau douce, pâteuse 3) Fragilité cutanée 4) Pseudotumeurs molluscoïdes 5) Sphéroïdes sous-cutanées 6) Hernies ou historique d'hernies 7) Raccourcissement de la fente des paupières 8) Complications d'hypermobilité articulaire (luxations, subluxations, douleur, pied plat souple, entorses) 9) Historique familial de parents au 1er degré qui présentent ces critères cliniques)

### **C. Prévalence du SED : une maladie rare ?**

Cette maladie reste aujourd'hui considérée comme une maladie rare, au sens de la définition européenne (prévalence en population générale < 1/2000), la prévalence étant estimée à 1/5000 (Centre de référence MOC / Filière OSCAR, 2020). Cependant, il paraîtrait que ce chiffre soit sous-estimé. Cette sous-estimation peut provenir du fait que cette maladie a longtemps été considérée davantage comme une curiosité clinique que comme la maladie très invalidante qu'elle peut être pour les patients. Par ailleurs, le diagnostic, essentiellement clinique, repose sur un interrogatoire et un examen clinique rigoureux et les symptômes isolés les uns des autres sont peu spécifiques (fatigue, douleur, fragilité cutanée, saignements *etc.*). De plus, ces symptômes évoluent dans le temps, rendant encore plus difficile le diagnostic. Par exemple, l'hypermobilité articulaire peut s'atténuer à l'âge adulte quand, au contraire, des troubles de la proprioception peuvent apparaître avec l'âge (Hamonet, 2013).

## **II. Rappels sur le tissu conjonctif**

Dans le syndrome Ehlers-Danlos humain et les maladies animales modèles de cette maladie, des éléments du tissu conjonctif sont altérés.

Le tissu conjonctif est le type de tissu le plus abondant de l'organisme des mammifères. Il confère au corps une structure et un soutien. Il joue aussi un rôle important dans la thermorégulation, l'immunité, la diffusion des gaz et des nutriments, les mécanismes de réparation et la proprioception. Ce tissu constitue un compartiment vaste et continu, délimité par la lame basale des différents épithéliums, par la lamina externe ou basale des cellules musculaires ainsi que par les cellules nerveuses (Ross et Pawlina, 2006).

Dérivé du mésoderme pendant la phase de développement, il se compose de cellules, de fibres (élastiques et collagéniques) ainsi que de la substance fondamentale, dans des proportions variables (Eurell et Frappier, 2018).

On distingue deux grands types de tissu conjonctif :

- Le tissu conjonctif lâche.
- Le tissu conjonctif dense, de type organisé ou désorganisé suivant l'organisation des fibres de collagène.

### **A. Les deux grands types de tissu conjonctif**

#### **1. Le tissu conjonctif lâche**

Le tissu conjonctif lâche se compose de fibres de collagène minces et relativement clairsemées avec une matrice extra-cellulaire abondante qui occupe davantage de volume que les fibres. Il a ainsi une consistance visqueuse à gélifiée. Ce tissu se concentre surtout sous l'épithélium recouvrant les surfaces du corps et tapissant les surfaces internes du corps. Il constitue donc le premier site où les agents pathogènes ayant pénétré une surface épithéliale peuvent être détruits par les cellules du système immunitaire. Il est également associé à l'épithélium glandulaire et entoure les plus petits vaisseaux sanguins. La plupart des types de cellules dans le tissu conjonctif lâche sont des cellules transitoires errantes qui migrent des vaisseaux sanguins locaux en réponse à des stimuli spécifiques (Ross et Pawlina, 2006).

Le tissu conjonctif lâche joue un rôle important dans la diffusion de l'oxygène, des nutriments, du dioxyde de carbone et des déchets métaboliques (Ross et Pawlina, 2006).

#### **2. Le tissu conjonctif dense**

Le tissu conjonctif régulier dense est la principale composante fonctionnelle des tendons, des ligaments et des aponévroses. Dans ce type de tissu, les fibres sont disposées en réseaux parallèles et fournissent une résistance maximale aux forces de traction (Ross et Pawlina, 2006).



a. *Le tissu conjonctif dense régulier*

i. Les tendons

Les tendons sont des structures en forme de cordon qui fixent le muscle à l'os. Ils se composent de faisceaux parallèles de fibres de collagène. Entre ces faisceaux se trouvent des rangées de fibroblastes appelés « tendinocytes ». Les tendinocytes sont entourés d'une MEC spécialisée qui les sépare des fibres de collagène.

L'ensemble des fibres formant le tendon est entouré d'une fine capsule de tissu conjonctif, l'épiténdineuse, dans laquelle les fibres de collagène sont plus désordonnées.

Par ailleurs, le tendon est subdivisé en faisceaux par une endotendineuse, une extension du tissu conjonctif de l'épiténdineuse. L'endotendineuse contient les petits vaisseaux sanguins et les nerfs du tendon (Ross et Pawlina, 2006).

ii. Les ligaments

Les ligaments sont des structures unissant deux os entre eux.

Les ligaments sont constitués de fibres et de fibroblastes parallèlement disposés mais de façon moins régulière que dans les tendons.

Bien que le collagène soit la principale fibre composante de la plupart des ligaments, certains ligaments associés à la colonne vertébrale contiennent beaucoup plus de fibres élastiques et moins de fibres de collagène (par exemple les ligaments jaunes qui unissent deux à deux les lames vertébrales). Ces ligaments sont appelés « ligaments élastiques » (Ross et Pawlina, 2006).

iii. Les aponévroses

Les aponévroses peuvent être assimilées à de larges tendons aplatis. Mais contrairement au cas des tendons, les fibres ne sont pas réparties en réseaux parallèles mais disposées en plusieurs couches. Chaque couche est placée perpendiculairement à la précédente. Au sein de chaque couche, les fibres sont régulièrement disposées, parallèles les unes aux autres (Ross et Pawlina, 2006).

b. *Le tissu conjonctif dense irrégulier : un tissu caractérisé par une abondance de fibres avec des cellules clairsemées*

Le tissu conjonctif dense et irrégulier contient surtout des fibres de collagène. Les cellules sont clairsemées et sont généralement d'un seul type : les fibroblastes.

Ce tissu contient relativement peu de matrice extra-cellulaire. En raison de sa forte proportion de fibres de collagène, le tissu conjonctif dense et irrégulier offre une résistance importante. Les fibres sont disposées en faisceaux orientés dans diverses directions (d'où le dénominateur « irrégulier ») conférant au tissu une grande résistance aux contraintes.

La peau contient une couche relativement épaisse de tissu conjonctif dense et irrégulier appelée « derme réticulaire ». Le derme réticulaire protège la peau des déchirures

spontanées en résistant aux forces d'étirement dans les différentes directions. De même, les organes creux présentent une couche distincte de tissu conjonctif dense et irrégulier appelée « sous-muqueuse » dans laquelle la fibre s'enroule dans différents plans : cet arrangement permet à l'organe de résister aux étirements excessifs dans différentes directions (Ross et Pawlina, 2006).

## **B. Eléments du tissu conjonctif altérés dans le cadre du SED**

Les éléments du tissu conjonctif modifiés dans les différentes formes de SED et à l'origine des anomalies clinique constatées appartiennent à la MEC : il peut s'agir, selon le type de SED, du collagène, des protéoglycanes ou de glycoprotéines comme la ténascine XB.

Quelques rappels sur le rôle et le métabolisme de ces molécules sont effectués afin de mieux comprendre par la suite les conséquences cliniques des mutations.

### **1. Le collagène**

Les fibres de collagène sont les composants structurels les plus abondants du tissu conjonctif. Elles sont flexibles et ont une résistance à la traction remarquablement élevée.

Le collagène se colore facilement à la coloration hémalum-éosine : il apparaît alors en rose pâle. Il peut également être coloré en bleu par le trichrome de Mallory ou en vert clair par le trichrome de Masson-Goldner (Ross et Pawlina, 2006).

#### *a. Structure*

##### i. Structure primaire : la molécule de collagène

La molécule de collagène mesure environ 300 nm de long pour 1,5 nm d'épaisseur et présente une tête (extrémité C-terminale) et une queue (extrémité N-terminale). Elle se compose de trois chaînes polypeptidiques. Tous les trois acides aminés on trouve une molécule de glycine, sauf aux extrémités des chaînes. Les chaînes s'entrelacent pour former une triple hélice dextrogyre.

Dans la chaîne, une hydroxyproline ou hydroxylysine précède fréquemment chaque glycine et une proline suit fréquemment chaque glycine. Avec la proline et l'hydroxyproline, la glycine est essentielle à la conformation en triple hélice. Des groupes de sucres sont associés aux hydroxylysines : le collagène est ainsi décrit comme une glycoprotéine (Ross et Pawlina, 2006).

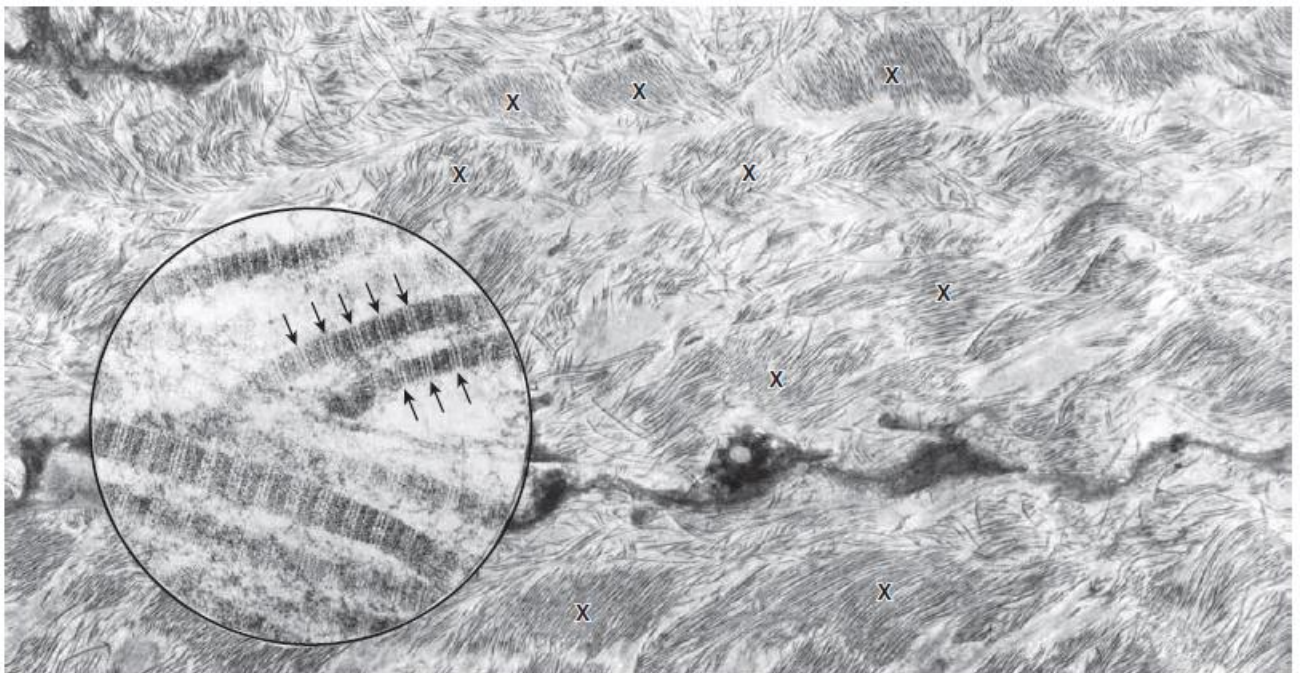
Les chaînes qui constituent l'hélice ne sont pas toutes semblables. Leur taille varie de 600 à 3 000 acides aminés. À ce jour, au moins 42 chaînes  $\alpha$  codées par différents gènes ont été identifiées et 29 types différents de collagènes ont été classés sur la base des combinaisons des chaînes  $\alpha$  qu'ils contiennent. Ces différents types de collagènes sont numérotés en chiffres romains de I à XXIX, selon leur ordre de découverte. Une molécule de collagène peut être homotrimérique (c'est-à-dire présentant trois chaînes  $\alpha$  identiques) ou hétérotrimérique (présentant deux ou trois chaînes  $\alpha$  distinctes) (Ross et Pawlina, 2006).

Par exemple, le collagène de type I est hétérotrimérique. Deux des chaînes  $\alpha$ , identifiées comme  $\alpha_1$ , sont identiques, et une, identifiée comme  $\alpha_2$ , est différente. Ainsi, dans la nomenclature du collagène, le collagène de type I est désigné  $\{[\alpha(1)]_2, \alpha_2(I)\}$  (Ross et Pawlina, 2006).

## ii. Un agencement en suprastructure

Les hélices de collagènes s'associent pour former de nouvelles unités, les fibrilles de collagène. Lorsque les fibrilles sont colorées à l'osmium et examinées en MET, elles présentent des bandes régulièrement espacées de 68 nm sur toute leur longueur (figure 1). Ce motif reflète la structure et la disposition des molécules de collagène qui forment la fibrille. En effet, au sein de chaque fibrille, les molécules de collagène s'alignent en tête-à-queue, en rangées superposées légèrement espacées et un décalage d'un quart de molécule entre les rangées adjacentes. La résistance à la traction de la fibrille est due aux liaisons covalentes entre les molécules de collagène des rangées adjacentes, et non à la fixation en tête-à-queue des molécules d'une rangée (Ross et Pawlina, 2006).

**Figure 1 : Vue en MET de fibres de collagène dans du tissu conjonctif dense irrégulier. Les fibrilles de collagènes s'agrègent à certains endroits pour former des faisceaux épais. Les flèches noires indiquent le pattern régulier de 68 nm et les croix signalent des agrégats de fibres de collagène en faisceaux épais. Grossissement : x 75000 (Ross et Pawlina, 2016).**

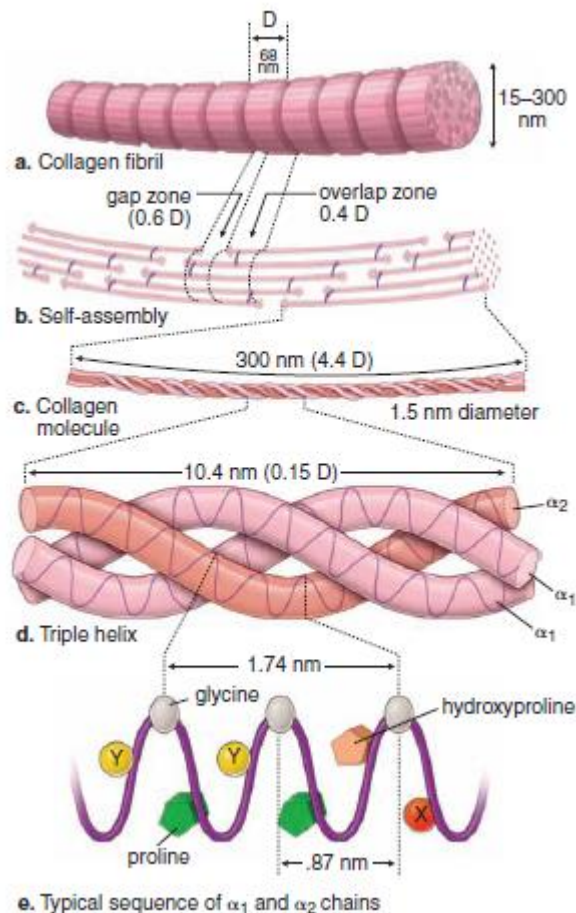


Les fibrilles sont elles-mêmes les sous-unités des fibres de collagène. Au sein d'une même fibre, les fibrilles de collagène sont de diamètre relativement uniforme. Toutefois, selon leur emplacement dans l'organisme et le stade de développement, la taille des fibrilles est différente : dans les tissus en développement ou immatures, le diamètre des fibrilles peut

mesurer 15 ou 20 nm seulement tandis que dans les tissus conjonctifs denses réguliers des tendons le diamètre peut mesurer jusqu'à 300 nm (Ross et Pawlina, 2006).

La figure 2 ci-dessous schématise la structure moléculaire et l'organisation supramoléculaire des molécules de collagène.

**Figure 2 : De la chaîne polypeptidique à la fibre de collagène (de type I) (Ross et Pawlina, 2016).**



*b. Des collagènes de différents types avec différentes fonctions*

On recense plusieurs types de collagènes qui s'agencent en différentes suprastructures et tiennent différents rôles :

- Types I, II, III, V, XI et XXVII : ces collagènes sont dits « fibrillaires » et sont caractérisés par des répétitions ininterrompues de glycine–proline–hydroxyproline. Ces molécules se regroupent pour former des fibrilles à bandes de 68 nm. Ces fibrilles sont principalement présentes dans la peau, les os, les tendons et les ligaments.

- Types IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX, XXI et XXII : ces collagènes sont de type « FACIT » (*Fibril-Associated Collagens with Interrupted Triple Helixes*) et présentent des interruptions dans leurs triples hélices qui confèrent une certaine souplesse à la molécule. Ils forment des

« ponts moléculaires » entre les fibrilles de collagène de type I (XII, XVI, XIX, XXI) et de type II (IX, XVI, XIX).

- Types VIII et X : il s'agit des collagènes à courtes chaînes. Ces collagènes forment des réseaux hexagonaux.

- Types XIII, XVII, XXIII et XXV : ces collagènes sont de type transmembranaire. On les trouve entre autres au niveau des hémidesmosomes.

- Types XV et XVIII : il s'agit des collagènes de type « multiplexines » comprenant plusieurs domaines à triple hélice avec interruptions. On les trouve au niveau des membranes basales.

- Types IV, VI, VII, XXVI, XXVIII : ces collagènes forment les membranes basales et les fixent aux autres fibres de la MEC (Kadler *et al.*, 2007 ; Ross et Pawlina, 2016)

c. Des gènes codant pour chaque type de collagène

Depuis l'avènement du séquençage à haut débit, de nombreux gènes codant pour les différents types de collagènes ont été mis en évidence (tableau 1). Ces gènes sont numérotés COLXAY suivant le type « X » de collagène qu'ils codent.

**Tableau 4 : Gènes codant pour les différents types de gènes (d'après Kadler *et al.*, 2007 ; « Gene - NCBI », 2022).**

Classes de collagène	Type	Gène
Fibrillaire	I	COL1A1, COL1A2, COL1A3
	II	COL2A1
	III	COL3A1
	V	COL5A1, COL5A2, COL5A3
	XI	COL11A1, COL11A2, COL11A3
	XXVII	COL27A1
XXIV	XXIV	COL24A1
XXVII	XXVII	COL27A1
FACIT	IX	COL9A1, COL9A2, COL9A3
	XII	COL12A1
	XIV	COL14A1
	XVI	COL16A1
	XIX	COL19A1
	XX	COL20A1
	XXI	COL21A1
	XXII	COL22A1
Membrane basale	IV	COL4A1, COL4A2, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6
	VI	COL6A1, COL6A2, COL6A3, COL6A5, COL6A6
	VII	COL7A13
	XXVI	COL26A1
	XXVIII	COL28A1
Courte chaîne	VIII	COL8A1, COL8A2
	X	COL10A1, COL10A2
Multiplexines	XV	COL15A1
	XVIII	COL18A1
Transmembranaires	XIII	COL13A1
	XVII	COL17A1
	XXIII	COL23A1
	XXV	COL25A1

d. Le métabolisme du collagène

La synthèse du collagène s'effectue en deux phases :

- Une phase intracellulaire, dans le fibroblaste, aboutissant à la synthèse de procollagène, précurseur de la molécule de collagène.

- Une phase extracellulaire, par le biais d'enzymes conduisant à la molécule finale de collagène, ensuite assemblée à d'autres molécules en fibrilles et autres suprastructures.

i. Phase intracellulaire

Tout d'abord, la phase traductionnelle, par le biais des ribosomes dans le cytoplasme, conduit à la formation de « préprocollagènes » : il s'agit de chaînes polypeptidiques  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  possédant des propeptides N-terminaux et C-terminaux et un peptide-signal.

Le préprocollagène est ensuite acheminé dans la lumière du RER où il subit différentes étapes de maturation :

- Le peptide-signal est clivé.
- Certaines prolines et les lysines au milieu de la chaîne sont hydroxylées.
- Les lysines sont glycosylées.

Des ponts intracaténaux sont formés entre les propeptides N- et C-terminaux ce qui permet l'alignement des 3 chaînes  $\alpha$  et la formation de la triple-hélice (Lodish *et al.*, 2000).

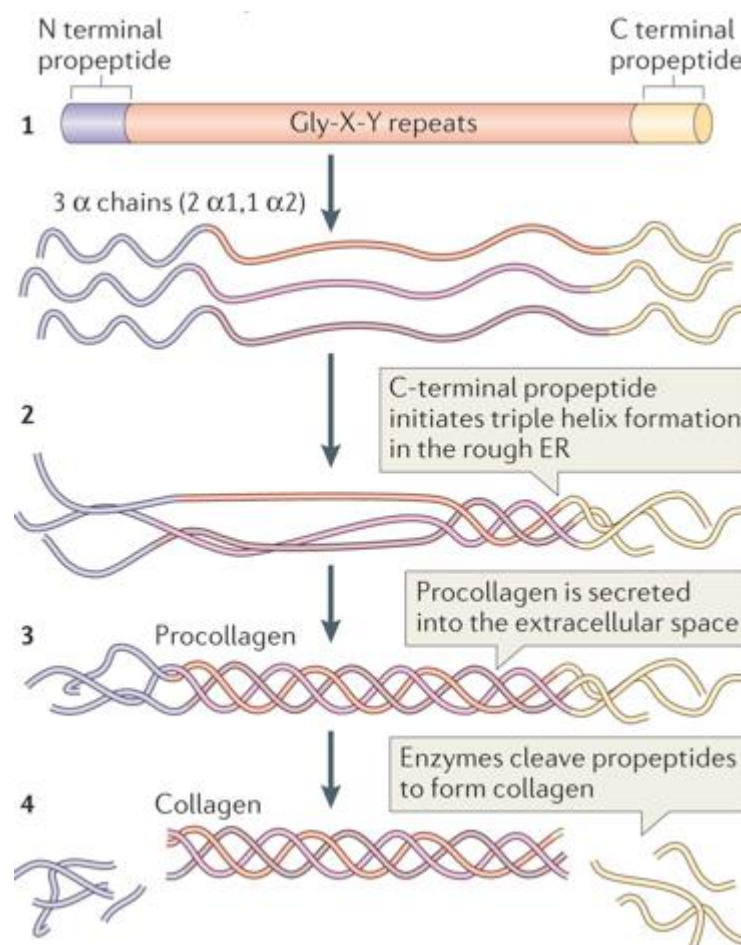
Une dernière phase de maturation s'effectue dans l'appareil de Golgi, où les molécules de procollagène sont regroupées en paquets avant d'entrer dans des vésicules sécrétoires conduites vers la surface de la cellule (Ross et Pawlina, 2016).

## ii. Phase extracellulaire

Dans le milieu extra-cellulaire, les procollagène-peptidases hydrolysent les propeptides N- et C-terminaux. La molécule obtenue après cette hydrolyse est appelée « tropocollagène ». L'hydrolyse permet la polymérisation de molécules de collagène pour former des fibrilles (Jaspard, 2017).

Les différentes phases de la synthèse du collagène sont résumées et imagées dans la figure 3 ci-dessous :

**Figure 3 : Différentes phases de synthèse du collagène (Mouw *et al.*, 2014).**



## 2. Les protéoglycanes

Les protéoglycanes sont des molécules constituées d'une protéine centrale sur laquelle se greffent des chaînes polyosidiques appelées « glucosaminoglycanes (GAGs) ». Il existe une grande diversité de protéoglycanes qui se distinguent par le nombre et le type de GAGs rattachés à la protéine centrale (de 1 pour la décorine à plus de 200). Les GAGs se composent d'une longue chaîne de disaccharides. Ils sont chargés négativement, ce qui attire l'eau et forme un gel hydraté. Ce gel permet la diffusion des molécules hydrosolubles (Ross et Pawlina, 2016).



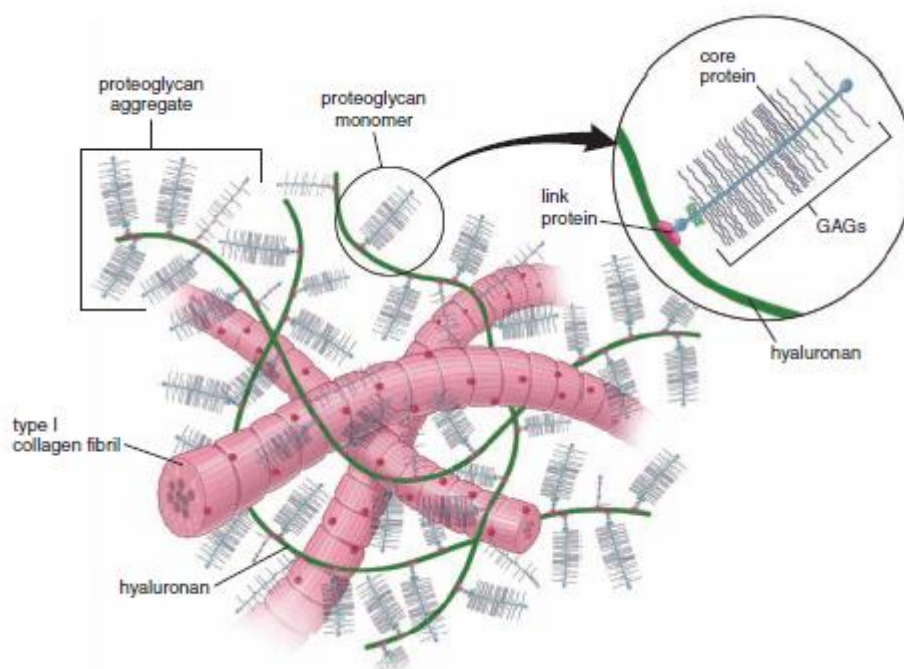
### a. Rôle des protéoglycanes

On trouve des protéoglycanes dans la substance fondamentale de tous les tissus conjonctifs et sous forme de molécules transmembranaires à la surface de nombreux types de cellules. Ces protéoglycanes transmembranaires (par exemple le syndécane) relient les cellules aux protéines du tissu conjonctif (Ross et Pawlina, 2016).

Certains protéoglycanes se rattachent à de longues molécules d'acide hyaluronique (aussi appelé « hyaluronane »). L'acide hyaluronique est un GAG particulier composé d'une longue chaîne carbohydratee où s'associent des milliers de molécules glucidiques par le biais de protéines de liaison : cette association avec l'acide hyaluronique, est appelée « agrégat de protéoglycanes ». On retrouve ces agrégats essentiellement dans la peau et les cartilages. À fort potentiel hydrophile, ils confèrent aux tissus résistance à la compression et flexibilité (Ross et Pawlina, 2016).

La figure 4 ci-dessous présente l'organisation des différents éléments du tissu conjonctif les uns par rapport aux autres.

**Figure 4 : Illustration du tissu conjonctif et ses différents composants (Ross et Pawlina, 2006).**

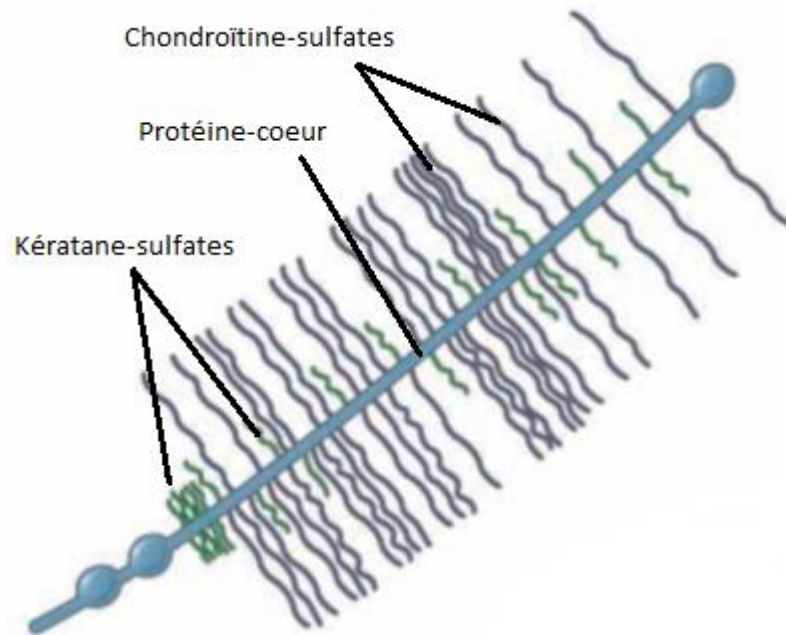


### b. L'agrécane

L'agrécane est un protéoglycane composé de très nombreux GAGs (plus de 200). Les agrécanes s'attachent de façon non covalente à des molécules d'acide hyaluronique. A la protéine centrale de chaque agrécane s'attachent de façon covalente de nombreuses chaînes de chondroïtine-sulfates (CS) et de kératane-sulfates (KS) qui donnent à l'agrécane une allure d' « écouvillon » (figure 5) (Ross et Pawlina, 2016).

L'agrécane est le principal protéoglycane de la matrice cartilagineuse où il joue un rôle essentiel dans les propriétés mécaniques et fonctionnelles de ce tissu. Les chaînes de KS et de CS qu'il porte sont fortement chargées et permettent la rétention des molécules d'eau au sein du tissu, conférant au cartilage une bonne résistance à la compression (Venkatesan *et al.*, 2005).

**Figure 5 : Agrécane (traduit d'après Ross et Pawlina, 2016).**



### *c. La décorine*

La décorine est un petit protéoglycane qui joue un rôle dans l'union des agrécanes les uns aux autres ainsi que des agrécanes au collagène de type II dans la matrice extracellulaire. Une déficience en décorine engendrerait des anomalies de rétention des agrécanes dans la MEC ce qui altérerait les propriétés biomécaniques du cartilage (Chery *et al.*, 2021).

L'extrémité N-terminale de la protéine-cœur de la décorine possède un site d'attache pour une seule chaîne de dermatane sulfate ou de chondroïtine sulfate qui elle-même présente des sites de fixation pour le TNF $\alpha$  ainsi que pour le facteur de croissance TGF $\beta$  (Hildebrand *et al.*, 1994 ; Tiedemann *et al.*, 2005). Sa région centrale possède aussi des sites d'attache pour des facteurs de croissance (Schönherr *et al.*, 1998). La décorine jouerait donc un rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire ainsi que dans la réponse immunitaire.

Par ailleurs, la décorine contrôle la collagenèse en limitant le diamètre des fibres de collagène (Kadler *et al.*, 2008). Ainsi, dans les tendons, une déficience en décorine entraîne l'apparition d'une irrégularité fibrillaire avec une diminution de la force de tension des tendons affectés (Danielson *et al.*, 1997).

### 3. La ténascine XB

Les ténascines forment un groupe de glycoprotéines qui sont présentes au niveau des jonctions musculo-tendineuses et dans la matrice extra-cellulaire des tissus conjonctifs et qui interviennent dans le processus de cicatrisation. Il s'agit le plus souvent de dimères dont les deux parties sont liées par un pont disulfure et qui possèdent des sites de fixation pour l'héparine, le fibrinogène et les facteurs de croissance épidermiques (Ross et Pawlina, 2016).

La ténascine XB (aussi appelée « ténascine X ») est une ténascine de la matrice extracellulaire. Elle interagit avec le collagène fibrillaire et les protéoglycanes (Tokhmafshan *et al.*, 2019) et joue un rôle majeur dans l'organisation du réseau fibrillaire (Liot *et al.*, 2020).

La ténascine XB est codée par le gène *TNXB* situé sur le chromosome 6, dans la région du complexe majeur d'histocompatibilité (NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2021).

## III. Les modèles animaux du SED

### A. Mise en évidence de tableaux cliniques comparables au SED chez l'animal

Depuis la seconde moitié du 20<sup>ème</sup> siècle, un certain nombre de cas d'animaux présentant des anomalies cutanées (hyperextensibilité, cicatrisation anormale) et articulaires ont été recensés. Ces tableaux cliniques ont d'abord été nommés en se fondant sur les symptômes majeurs, le plus souvent cutanés : les auteurs parlent alors de « dermatosparaxie » (Hanset et Ansay, 1967 ; Fjølstad et Helle, 1974 ; Counts *et al.*, 1980), d'« asthénie cutanée » (Sequeira *et al.*, 1999 ; Dokuzeylül *et al.*, 2013) et d'« hyperelastosis cutis » (Lerner et McCracken, 1978 ; Solomons, 1984).

Par ailleurs, des anomalies du tissu conjonctif et en particulier du collagène ont rapidement été mises en évidence par le biais de la microscopie électronique. Ces tableaux cliniques et histologiques ont rapidement rappelé ceux de patients humains atteints de maladies du tissu conjonctif et un parallèle avec le Syndrome Ehlers-Danlos a pu être établi (Hegreberg *et al.*, 1970 ; Barnett et Cottrell, 1987).

Par la suite, avec l'essor des techniques de biologie moléculaire, des mutations précises ont été mises en évidence chez des animaux présentant un syndrome SED-like, mutations parfois retrouvées dans certaines formes de SED chez des patients humains (Monteagudo *et al.*, 2015 ; Leegwater *et al.*, 2016 ; Jacinto *et al.*, 2020).

### B. Espèces dans lesquelles est décrit un syndrome SED-like

#### 1. Chez le chien

Plusieurs mutations engendrant des symptômes retrouvés dans le SED humain ont été mises en évidence (*COL5A1*, *ADAMTS2*) chez le chien (Bauer *et al.*, 2019a ; Jaffey *et al.*, 2019). Dans cette espèce, les symptômes sont assez variés : on retrouve le plus souvent une hyperextensibilité associée à une fragilité cutanée (Paciello *et al.*, 2003 ; Barrera *et al.*, 2004)

ainsi qu'une hyperlaxité ligamentaire (Bellini *et al.*, 2009). Plus rarement, ces animaux peuvent présenter des symptômes oculaires (Rasch, 2017) ou cardio-vasculaires (Uri *et al.*, 2015).

Chez le chien, le syndrome SED-like est décrit chez le Yorkshire terrier, le Corgi, le Teckel, le Berger allemand, le Malamute d'Alaska, le Boxer, le Springer spaniel, le Greyhound, le Caniche, le Fila brasileiro et le Mongrel (Bellini *et al.*, 2009 ; Miller *et al.*, 2012).

## **2. Chez le chat**

Des mutations des gènes *COL5A1* et *ADAMTS2* ont été trouvées chez des chats présentant des symptômes associés au SED (Hansen *et al.*, 2015 ; Spycher *et al.*, 2018). Ces animaux présentent le plus souvent une hyperextensibilité cutanée associée à des retards de cicatrisation (Dokuzeylül *et al.*, 2013 ; Weingart *et al.*, 2014). Des symptômes vasculaires (séromes, purpura) (Burton *et al.*, 2000) et articulaires (Spycher *et al.*, 2018) peuvent aussi apparaître.

Chez le chat, ce syndrome est décrit chez le Persan, le Burmese et l'Européen (Miller *et al.*, 2012).

## **3. Chez la vache**

Le syndrome SED-like chez la vache est souvent appelé « dermatosparaxie ». Des mutations des gènes *COL5A2* et *ADAMTS2* ont été mises en évidence (Colige *et al.*, 1999 ; Jacinto *et al.*, 2020).

Ce syndrome est décrit dans les races Limousine, Blanc-bleu belge, Simmental, Hereford, Holstein, Charolaise, Drakensberger et chez des races croisées (Carty *et al.*, 2016, Holm *et al.*, 2008). Selon la mutation mise en évidence, cette maladie est mise en parallèle avec le sous-type 1 (dit « classique ») ou le sous-type 7 (dit « dermatosparaxique ») du SED humain (Colige *et al.*, 1999).

## **4. Chez le mouton**

Comme chez la vache, le SED-like du mouton est souvent désigné sous le terme « dermatosparaxie ». Des mutations du gène *ADAMTS2* (Monteagudo *et al.*, 2015) ont été trouvées chez des moutons : ce syndrome est alors mis en parallèle avec le sous-type 7 du SED humain (Monteagudo *et al.*, 2015).

Chez le mouton, cette anomalie est décrite dans les races Dorper, Merino et Border Leicester-Southdown (Kelly, 2012 ; Monteagudo *et al.*, 2015).

## **5. Chez le cheval**

### *a. La maladie HERDA (« Hereditary Equine Regional Dermal Asthenia »)*

La maladie HERDA, aussi appelée « asthénie cutanée régionale équine héréditaire » et initialement désignée par le terme « *hyperlelastosia cutis* », est une maladie autosomique récessive touchant les chevaux. Cette maladie partage des symptômes en commun avec le

SED humain, entre autres une peau anormalement fine et fragile par endroits et des lésions oculaires (Mochal *et al.*, 2010). Les chevaux atteints semblent normaux à la naissance et jusqu'à l'âge de 1,5 ans, puis des séromes et hématomes cutanés apparaissent, ainsi que des plaies ulcératives avec retards de cicatrisation et des desquamations cutanées (Rashmir-Raven et Spier, 2015). Des plaies au niveau du thorax dorsal en regard du harnachement rendent les chevaux les plus affectés non montables (Rashmir-Raven, 2013). Une hypermobilité articulaire peut aussi être mise en évidence (Rashmir-Raven et Spier, 2015).

Le cheval atteint de HERDA est un modèle de référence pour le SED humain. Certaines publications suggèrent un rapprochement particulier avec le sous-type 8 de SED, dit « cyphoscoliotique », par les similarités cliniques que ces maladies partagent ainsi que par les anomalies de repliement du collagène comparables mises en évidence dans ces deux maladies (Yeowell et Steinmann, 1993 ; Rashmir-Raven et Spier, 2015 ; McElroy *et al.*, 2019). Ce rapprochement est discutable dans la mesure où les chevaux atteints de HERDA ne présentent pas de déformation du rachis, symptôme typique de cette forme de SED chez les patients humains.

Cette maladie touche en grande majorité les chevaux de race Quarter Horse mais elle est aussi décrite chez le Pur-sang arabe, le Hanovrien, le Haflinger ainsi que chez quelques chevaux de races croisées (White *et al.*, 2004).

#### *b. Le Syndrome du poulain fragile (« WFFS »)*

Le syndrome du poulain fragile (ou « *Warmblood Fragile Foal Syndrome* » en anglais, « WFFS ») est une maladie léthale, autosomique récessive, due à une mutation du gène *PLOD1* engendrant une hyperextensibilité et une fragilité cutanée hétérogène ainsi qu'une hyperlaxité des articulations distales chez les poulains nouveaux-nés (Monthoux *et al.*, 2015 ; Reiter *et al.*, 2020). Chez les humains, les mutations de ce gène sont associées au sous-type 8 du SED humain, dit « cyphoscoliotique » (Monthoux *et al.*, 2015).

La plupart des races touchées sont des races de chevaux à sang-chaud (surtout le Hanovrien et le Danois à sang chaud) mais de nombreuses races sont porteuses de l'allèle muté (Reiter *et al.*, 2020).

#### *c. La desmite dégénérative du ligament suspenseur (DSLSD)*

La desmite dégénérative du ligament suspenseur (ou « *Degenerative Suspensory Ligament Desmitis* » en anglais, « DSLSD »), aussi appelée « *Equine Systemic Proteoglycan Accumulation* » (« ESPA ») est une maladie du tissu conjonctif se développant chez les chevaux et apparaissant habituellement entre 7 et 15 ans (Luo *et al.*, 2016). Cette maladie est causée par une accumulation anormale de protéoglycanes principalement dans les tendons, les ligaments, le système cardio-vasculaire et la sclère engendrant boiteries et douleurs et aboutissant souvent à l'euthanasie de l'animal (Haythorn *et al.*, 2020).

Au vu son étiopathogénie, cette maladie a été proposée comme modèle animal du sous-type 10 du SED humain, dit « spondylodysplasique » (anciennement type V, dit « progéroïde ») (Kim *et al.*, 2010). Le diagnostic se fonde sur l'historique de l'animal, l'examen

clinique, l'examen échographique des tendons suspenseurs et sur l'analyse histologique du ligament nuchal. Cette dernière méthode est peu utilisée car elle manque de spécificité (Haythorn *et al.*, 2020). Le traitement est essentiellement palliatif (AINS, exercice contrôlé, fers de type « egg-bar shoes ») (Gibson et Steel, 2002 ; Xie *et al.*, 2011).

Cette maladie est initialement et principalement décrite chez le Paso Péruvien où on observe jusqu'à 40% de prévalence pour certaines lignées (Luo *et al.*, 2016). Elle est aussi décrite à un niveau bien moindre dans d'autres races à sang chaud (le Paso Fino, l'Américain Saddlebred, le Quarter Horse, l'Akhal-Teke, l'Arabe ou encore l'Appaloosa) (Rasch, 2017).

#### d. Nanisme du frison

Le nanisme du frison est une maladie autosomique récessive engendrant un raccourcissement des membres pelviens et thoraciques, une hyperlaxité des tendons fléchisseurs ainsi qu'une protrusion interne des côtes au niveau de la jonction chondro-costale. Cette maladie a la même origine génétique que le sous-type spondylodysplasique humain du SED (Leegwater *et al.*, 2016).

### 6. Description dans d'autres espèces

De tels tableaux cliniques sont aussi décrits chez le furet, le lapin et le buffle (Hegreberg *et al.*, 1970 ; Sinke *et al.*, 1997 ; Lau, 1997).

## C. Anomalies cliniques

Il n'existe pas à ce jour de classification discriminant différents types de SED chez les animaux. Peu de mutations ont été mises en lumière et ce sur un nombre de cas très limité. Par ailleurs, d'une espèce à l'autre et malgré les différentes mutations génétiques, les tableaux cliniques sont très ressemblants ce qui ne justifie pas encore une subdivision en plusieurs types bien distincts (excepté les maladies aujourd'hui bien décrites comme la DSLD, la maladie HERDA, le nanisme du frison et le Syndrome du poulain fragile dont les tableaux cliniques sont plus spécifiques).

### 1. Anomalies cutanées

La peau est l'organe le plus souvent modifié lors de syndrome SED-like. Cette peau est alors très souvent hyperextensible (Patterson et Minor, 1977 ; Tajima *et al.*, 1999 ; Barrera *et al.*, 2004 ; Weingart *et al.*, 2014), anormalement fine et friable (Matthews et Lewis, 1990). Des plaies spontanées ou suite à des micro-traumas peuvent apparaître (Barrera *et al.*, 2004 ; Weingart *et al.*, 2014), (Weingart *et al.*, 2014) et on observe des retards de cicatrisation (Hansen *et al.*, 2015).

Tandis que chez les autres espèces atteintes de dermatosparaxie la peau semble modifiée en toutes parties du corps (Hegreberg *et al.*, 1970), chez le cheval atteint de HERDA la peau n'est pas toujours modifiée partout uniformément mais par plaques, avec des zones anormales fines, douloureuses et présentant des bords épaissis et des zones normales (Borges *et al.*, 2005). Chez les poulains atteints de WFFS, la peau est fine et facilement

déchirable par endroits uniquement (membres, face et face ventrale de l'abdomen) (Monthoux *et al.*, 2015).

*a. Hyperextensibilité cutanée*

L'hyperextensibilité cutanée est le symptôme le plus courant chez les animaux SED-like (figure 6) : la peau peut être étirée à l'extrême (Matthews et Lewis, 1990 ; Barrera *et al.*, 2004). Chez le chien, cette hyperextensibilité paraît prédominante au niveau du tronc, de la tête et des aisselles (Paciello *et al.*, 2003 ; Barrera *et al.*, 2004).

L'hyperextensibilité est le plus souvent quantifié grâce à la formule suivante, initialement établie par Minor et Patterson pour le chat (Patterson et Minor, 1977) :

$$\text{Indice d'étirement cutané} = \frac{\text{longueur de la peau étirée en région dorso-lombaire} \times 100}{\text{longueur de l'animal (crête occipitale à pointe de la queue)}}$$

Chez les chiens sains, cet indice est compris entre 8 et 15% tandis que chez les animaux affectés il est souvent compris entre 17 et 25% (Matthews et Lewis, 1990). Chez les chats sains, cet indice est compris entre 11 ± 2% (moyenne ± écart-type) et 19% mais varie souvent entre 22 et 28% chez les chats affectés (Freeman *et al.*, 1987 ; Burton *et al.*, 2000).

**Figure 6 : Hyperextensibilité cutanée. À gauche : Chez un malamute d'Alaska (Barrera *et al.*, 2004). À droite : Chez une vache Holstein (Tajima *et al.*, 1999).**



Chez le cheval atteint de HERDA, l'hyperextensibilité cutanée est courante. Elle est beaucoup plus rare mais parfois observée dans la desmite dégénérative du ligament suspenseur (White *et al.*, 2004 ; Kim *et al.*, 2010).

Cette hyperextensibilité cutanée peut engendrer de grands plis de peau anormaux. On trouve ces plis surtout en face caudale des membres et en région périnéale chez le chien (Rasch, 2017), en partie cervicale chez la vache (White *et al.*, 2004). Ces plis de peau peuvent être à l'origine de dermatites (Rasch, 2017).

**Figure 7 : Plis cutanés cervicaux chez une vache Holstein à asthénie cutanée (Jacinto *et al.*, 2020).**



La peau est très souvent plus fine chez les animaux affectés (*cf.* partie III. D. A. 1. i.) sauf chez la vache, au niveau des plis, où elle paraît épaissie (Carty *et al.*, 2016).

*b. Formation de séromes sous-cutanés*

Chez les animaux SED-like, la peau se décolle souvent facilement des tissus sous-jacents, engendrant souvent une accumulation de liquide et la formation de séromes. Cela est peu décrit chez le chien (Bauer *et al.*, 2019a) mais beaucoup plus couramment chez les chevaux atteints de HERDA et les bovins.

Chez le cheval atteint de HERDA et les poulains atteints de WFFS, des séromes apparaissent au niveau des zones modifiées où la peau se détache spontanément (Tryon *et al.*, 2007 ; Badial *et al.*, 2014a).

Chez la vache, les séromes surviennent le plus souvent en région déclive : en partie ventrale du thorax et de l'abdomen, en parties déclive des membres et au niveau de l'auge (« bouteille ») (Hanset et Ansay, 1967 ; Jayasekara *et al.*, 2010).

*c. Fragilité cutanée, ulcères et ruptures spontanées*

Chez les animaux dermatosparaxiques, la peau est anormalement fine et friable (Hanset et Ansay, 1967 ; Matthews et Lewis, 1990 ; Lau, 1997 ; Barrera *et al.*, 2004) et présente souvent des plaies (Matthews et Lewis, 1990 ; Paciello *et al.*, 2003 ; Barrera *et al.*, 2004 ; Borges *et al.*, 2005 ; Dokuzeylül *et al.*, 2013) (figure 8). Ces plaies peuvent apparaître spontanément ou suite à un étirement qui serait sans conséquence chez un animal sain ; elles ont souvent une allure « en bouche de poisson », ou ulcératives irrégulières (Barrera *et al.*, 2004).

Chez les chats et les chiens, ces plaies surviennent principalement au niveau du tronc, du cou et des membres (Rodríguez *et al.*, 1996 ; Barrera *et al.*, 2004 ; Dokuzeylül *et al.*, 2013 ; Weingart *et al.*, 2014 ; Hansen *et al.*, 2015).

Chez la vache, ces plaies apparaissent préférentiellement au niveau du cou, des membres et des épaules (Jayasekara *et al.*, 2010 ; Carty *et al.*, 2016).



Chez le cheval atteints de HERDA, les plaies ulcératives apparaissent davantage au niveau de la zone de selle (zone où les frictions sont les plus importantes), sur la pointe de la hanche et sur le thorax (Borges *et al.*, 2005).

**Figure 8 : Plaies ulcératives. À gauche : Membre postérieur d'un chat atteint d'asthénie cutanée (Dokuzeylül *et al.*, 2013). Au centre : Plaies thoraciques chez un Quarter Horse de 3 ans atteint de HERDA (White *et al.*, 2004). À droite : Mouton de race croisée à dermatosparaxie (Monteagudo *et al.*, 2015).**



Chez les vaches et veaux atteints de dermatosparaxie les lésions peuvent être linéaires (figure 9), souvent situées au niveau du cou, du dos, des articulations des membres, des aisselles et de l'aîne (Hanset et Ansay, 1967 ; Carty *et al.*, 2016). On trouve aussi des lésions ulcéreuses, notamment au niveau des points de pression (épaules) et du cou (Jayasekara *et al.*, 2010 ; Jacinto *et al.*, 2020). La peau se détache et se déchire facilement, engendrant des plaies parfois très larges, contaminées, et des fistules drainant un exsudat purulent en toutes parties du corps (Jayasekara *et al.*, 2010).

**Figure 9 : Lésions cutanées linéaires chez un veau limousin à dermatosparaxie (Carty *et al.*, 2016).**



Chez les poulains atteints de WFFS ainsi que chez certains bovins à dermatosparaxie, la peau se détache très facilement et certains animaux atteints peuvent être « déshabillés » (figure 10) sans que l'animal ne présente de signes de douleur (Hanset et Ansay, 1967 ; Eßer et Niederacher, 1999).

**Figure 10 : Plaie ulcéreuse cervicale avec décollement de la peau des tissus sous-jacents chez un veau Holstein à asthénie cutanée (Jacinto *et al.*, 2020).**



La fragilité cutanée est criante chez le poulain atteint de WFFS : ces poulains présentent une peau très fine (1 à 2 mm) avec souvent dès la naissance des lacérations cutanées, le plus souvent sur la face et les membres thoraciques, et parfois même des ruptures abdominales (Monthoux *et al.*, 2015) (figure 11).

**Figure 11 : Eventration spontanée à la naissance chez un poulain à WWFS (Monthoux *et al.*, 2015).**



*d. Anomalies de cicatrisation*

Chez les animaux SED-like, les cicatrices faisant suite aux plaies sont souvent atrophiques (Borges *et al.*, 2005 ; Bauer *et al.*, 2019a), c'est-à-dire résultant d'un dépôt limité de collagène et lui donnant une allure en creux (Fabbrocini *et al.*, 2010). Ces cicatrices sont anormalement fines, avec un texture de « papier à cigarette » (Barrera *et al.*, 2004) ou de « papyrus » (figure 12) (O'Hara *et al.*, 1970 ; Jacinto *et al.*, 2020).

**Figure 12 : Cicatrice à la texture de « papyrus » chez un veau Holstein atteint d'asthénie cutanée (Jacinto *et al.*, 2020).**



Chez le chat des retards de cicatrisation, suite à des plaies chirurgicales par exemple, sont aussi rapportés (Hansen *et al.*, 2015). La cicatrisation peut aussi être retardée par les comportements de toilettage de l'animal (figure 13) (Weingart *et al.*, 2014).

**Figure 13 : Plaies ulcératives cicatrisant difficilement chez un persan à SED, motivant la pose d'une collerette (Weingart *et al.*, 2014).**



Chez le cheval, de la même façon que les défauts cutanés n'affectent pas tout le corps de l'animal mais se concentrent par endroits, avec une peau hyperextensible et fragile de façon multifocale, les défauts de cicatrisation se concentrent sur certaines zones du corps. Notamment, les défauts de cicatrisation ne semblent pas concerner les plaies de castration (White *et al.*, 2004).

e. *Autres anomalies cutanées*

Chez certains chats de race Burmese, des eschares nécrotiques, une alopecie atrophique et du purpura ont aussi été décrits (Burton *et al.*, 2000).

Chez les bovidés atteints de dermatosparaxie, la peau peut apparaître humide (figure 14) et au niveau des zones à lésions elle paraît souvent épaissie (Hanset et Lapiere, 1974 ; Carty *et al.*, 2016).

**Figure 14 : Hyperhydratation cutanée chez un veau charolais à dermatosparaxie (Carty *et al.*, 2016).**



Chez le cheval atteint de HERDA, des masses peuvent être observées au niveau du thorax latéral, de l'os droit du canon, de la pointe de l'épaule, de l'articulation fémoro-tibiale, du garrot et de la croupe (Badial *et al.*, 2014a). Une desquamation peut apparaître au niveau des zones de peau affectées (Tryon *et al.*, 2007). Au niveau des séromes résorbés, on observe parfois une dépigmentation avec un blanchissement du poil (figure 15) (White *et al.*, 2004).

**Figure 15 : Peau lâche avec sérome sous-jacent en résorption laissant un poil blanchi chez un Quarter Horse de 2 ans (White *et al.*, 2004).**



Des dépigmentations focales, rares, sont aussi rapportées chez des chevaux atteints de DSLD (Haythorn *et al.*, 2020).

## 2. Hyperlaxité ligamentaire

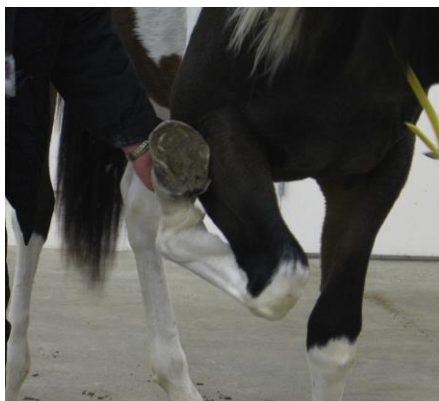
Aux anomalies cutanées s'ajoutent souvent des défauts articulaires avec, au premier plan, une hyperlaxité ligamentaire.

Chez le chien, les articulations le plus couramment touchées sont les jarrets, les genoux et les carpes (Matthews et Lewis, 1990 ; Ueda *et al.*, 2018 ; Jaffey *et al.*, 2019) : les jarrets sont anormalement extensibles et les rotules sont lâches et se luxent facilement. La luxation de rotule, quand elle est présente, est le plus souvent médiale, parfois médiale-latérale (Ueda *et al.*, 2018). Cliniquement, ces animaux présentent une boiterie intermittente des membres pelviens (Bellini *et al.*, 2009) et des signes de douleur à la marche. Des luxations de hanche sont aussi rapportées mais bien plus rares (Paciello *et al.*, 2003). Certains chiens atteints de syndrome SED-like peuvent présenter pendant leur croissance des anomalies cliniques (boiteries) ou anatomiques (déformations articulaires du type *carpus procurvatus*) se résorbant à l'âge adulte (Matthews et Lewis, 1990 ; Paciello *et al.*, 2003).

Les chats SED-like peuvent présenter une hyperlaxité articulaire avec douleur à la manipulation des articulations, une hyperextension du carpe avec apparence plantigrade et des luxations de hanche avec test d'Ortolani positif (Spycher *et al.*, 2018).

L'hyperlaxité ligamentaire est bien décrite chez les chevaux atteints de HERDA (figure 16) (Rashmir-Raven, 2013) : elle apporterait des avantages dans certaines disciplines équestres exigeant vitesse et souplesse (*barrel racing, cutting*) et serait ainsi directement sélectionnée chez les chevaux de sport impliqués dans ces disciplines (Badial *et al.*, 2014b).

**Figure 16 : Hypermobilité du genou chez un Quarter Horse de 1 an (Rashmir-Raven, 2013).**



Les frisons atteints de nanisme présentent une hyperextension du boulet de sévérité variable associée à une rotation externe du pied (chevaux « panards ») et ce au niveau des quatre membres. Par ailleurs, on observe un épaississement de la jonction chondro-costale avec protrusion interne de la poitrine entre T10 et T16 (*pectum excavatum*) (Leegwater *et al.*, 2016).

Le symptôme principal des chevaux atteints de DSLD est une boiterie pouvant apparaître sur les quatre membres, les membres postérieurs étant les plus souvent atteints (Mero et Scarlett, 2005). Cette boiterie est associée à une hyperextension statique du boulet, un épanchement du boulet ainsi qu'une dégénérescence articulaire (Young, 1993). Ces chevaux présentent souvent un test de flexion positif (Mero et Scarlett, 2005).

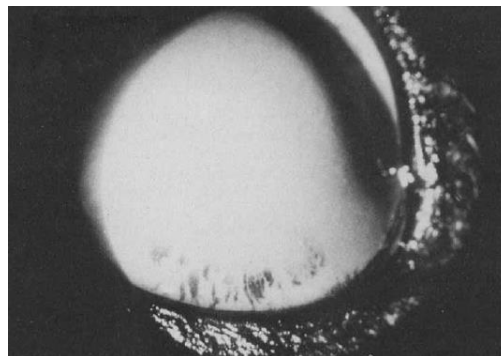
Chez la vache atteinte de dermatosparaxie, les articulations des membres sont souvent hypermobiles (O'Hara *et al.*, 1970 ; Jayasekara *et al.*, 2010). Les articulations peuvent être engorgées et un fluide séro-sanguinolent peut être mis en évidence à l'examen post-mortem (Carty *et al.*, 2016).

### 3. Symptômes oculaires

Bien qu'étant moins courants que les symptômes cutanés, les symptômes oculaires associés au syndrome SED-like sont bien décrits chez le chien. Les ulcères cornéens sont assez fréquents et peuvent laisser place à un œdème cornéen (Barnett et Cottrell, 1987). La cornée peut être de taille diminuée, présenter des granulations ou une opacification (figure 17) (Anderson et Brown, 1978 ; Rasch, 2017) et le limbe est parfois peu net (Matthews et Lewis, 1990). Une cataracte peut être présente et dans les cas les plus sévères une luxation du cristallin peut survenir (mise en évidence d'un croissant aphaque). Un iridodonesis (tremblement de l'iris) ainsi qu'une pigmentation superficielle du limbe peuvent aussi être présents (Barnett et Cottrell, 1987). Les tests lumineux peuvent mettre en évidence une photophobie (Matthews et Lewis, 1990) ainsi qu'une diminution des réflexes pupillaires (Barnett et Cottrell, 1987).

En ce qui concerne les annexes oculaires, la quantité excessive de peau sur la face peut engendrer des entropions. Une hyperextensibilité des paupières associée à une blépharite ainsi qu'un prolapsus des glandes palpébrales et des écoulements muqueux peuvent être présents. Le test de Schirmer met parfois en évidence une production lacrymale insuffisante (Jayasekara *et al.*, 2010 ; Rasch, 2017).

**Figure 17 : Œdème cornéen et pigmentation superficielle de la cornée chez une chienne croisée diagnostiquée atteinte du SED (Barnett et Cottrell, 1987).**



Chez le cheval, une opacité cornéenne uni ou bilatérale peut être observée (figure 18). L'origine histopathologique de cette opacité reste à définir (Badial *et al.*, 2015) mais pourrait être due à une altération de la microarchitecture du collagène cornéen (Cf. partie II, D 5, a)

(Mochal *et al.*, 2010 ; Badial *et al.*, 2015). Par ailleurs, les chevaux atteints de HERDA sont plus sujets aux ulcères cornées que les chevaux sains (Mochal *et al.*, 2010).

**Figure 18 : Opacité diffuse chez un cheval atteint de HERDA (Badial *et al.*, 2015).**



Chez la vache, la sclère peut présenter une opacité et des tonalités bleuâtres (Jayasekara *et al.*, 2010 ; Carty *et al.*, 2016).

#### **4. Anomalies vasculaires**

Chez les animaux dermatosparaxiques et les chevaux atteints de HERDA, des micro-traumas peuvent engendrer des hématomes sous-cutanés (Paciello *et al.*, 2003 ; Gross *et al.*, 2008 ; Badial *et al.*, 2014a). L'hypothèse soulevée est celle d'une faiblesse du collagène dans les artérioles, rendant plus courantes les ruptures ou thromboses des vaisseaux sanguins affectés permettant l'extravasation de sang et l'envahissement des tissus adjacents (Hansen *et al.*, 2015).

A l'examen post-mortem, les vaches à dermatosparaxie présentent parfois des hémorragies focales et extensives de la muqueuse abomasale (Carty *et al.*, 2016).

Certains chiens et chats peuvent présenter un purpura. Cette forme vasculaire reste très rare et peu décrite. Chez le chat, elle est rapportée dans une cohorte d'individus de race Burmese ayant présenté des ulcères spontanés et du purpura (Burton *et al.*, 2000 ; Hansen *et al.*, 2015). Chez le chien, cette forme est décrite chez un jeune Irish Terrier initialement présenté pour hémorragies spontanées, hygromas au niveau des coudes, du sternum et des jarrets, ainsi que des lésions papulaires sur le pavillon auriculaire (Miller *et al.*, 2012). Un second cas a été rapporté chez un croisé épagneul dont le diagnostic de syndrome SED-like avait été posé et qui avait présenté une rupture spontanée de l'artère subclavière lors d'un effort (figure 19), associé à un large hématome médiastinal à la base du cœur (Uri *et al.*, 2015).

**Figure 19 : Rupture complète de l'artère sub-clavière chez un chien de 7 mois atteint de SED (Uri *et al.*, 2015). Les flèches indiquent le site de rupture.**



Les chevaux atteints de DSLD semblent plus sujets aux ruptures d'anévrisme de l'aorte (Kim *et al.*, 2010).

### **5. Anomalies buccales**

Bien que bien décrits dans certains types de SED humains, les symptômes buccaux du SED semblent rares chez l'animal.

Un cas de chien diagnostiqué atteint de syndrome SED-like à parodontite généralisée a été rapporté : l'animal présentait une rétraction gingivale associée à une mobilité des incisives (Paciello *et al.*, 2003).

### **6. Hernies**

Les hernies sont bien décrites chez les patients humains atteints de SED (ombilicales, inguinales, diaphragmatiques) (Levine et Adler, 2011 ; Scheufler *et al.*, 2020 ; Quarto *et al.*, 2021). Chez l'animal, elles semblent rares.

Un cas d'hernie diaphragmatique est rapporté chez un chat à asthénie cutanée. L'animal a été pris en charge chirurgicalement et l'opération a été un succès (Benitah *et al.*, 2004). Un chat européen présentait en plus des symptômes cutanés courants du syndrome SED-like une hernie inguinale bilatérale (Spycher *et al.*, 2018).

Une hernie ombilicale ainsi que de multiples hernies inguinales ont été mises en évidence chez un chiot de race Setter Anglais à asthénie cutanée (figure 20) (Miller *et al.*, 2012).

**Figure 20 : Hernies ombilicale et inguinales chez un chiot Setter anglais atteint d'asthénie cutanée (Miller *et al.*, 2012).**





## 7. Modifications vocales

Chez un veau dermatosparaxique, une modification de la voix avec des « beuglements particuliers » a été rapportée (Hanset et Ansay, 1967).

### D. Anomalies histologiques

#### 1. Derme et épiderme

##### a. Coupes histologiques et analyse ultrastructurale des structures cutanées

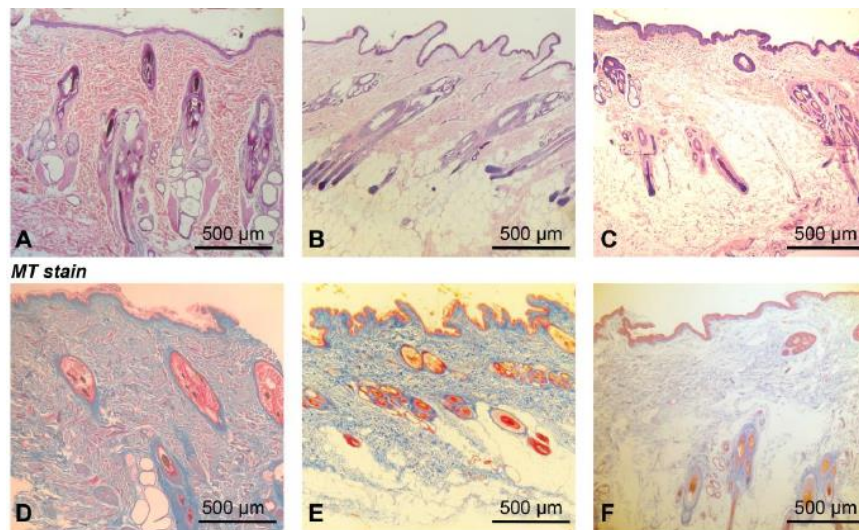
##### i. Etude de l'épaisseur du derme et de l'épiderme

Chez le chat et le chien l'épaisseur du derme peut être diminuée (Freeman *et al.*, 1987) ou normale (Ducatelle *et al.*, 1987) au niveau des zones cutanées lésées. L'épaisseur de l'épiderme peut aussi être diminuée (Ueda *et al.*, 2018) ou normale (Miller *et al.*, 2012) (figure 21).

**Figure 21 : Amincissement du derme et de l'épiderme chez des chiens atteints de SED.**

**Coupes B, C, E, F : chiens atteints. Coupes A, D : groupe contrôle.**

**A-C : coloration : Hémalun-éosine. D-F : coloration : Trichrome de Masson (Ueda *et al.*, 2018).**



Chez la vache, macroscopiquement, la peau des zones affectées est subjectivement plus fine sauf au niveau des plis cervicaux où elle paraît plus épaisse (Carty *et al.*, 2016). L'épiderme peut être d'épaisseur amoindrie (Jayasekara *et al.*, 2010) ou hyperplasique (Jacinto *et al.*, 2020).

Chez les chevaux atteints de HERDA et les poulains atteints du Syndrome du Poulain Fragile (figure 22), la peau est plus fine au niveau des zones cutanées affectées (3.47 mm, IC= [3.35–3.59 mm] chez les chevaux atteints contre 5.03 mm, IC=[4.81–5.26 mm] chez les chevaux contrôles) (Badial *et al.*, 2014a ; Monthoux *et al.*, 2015).

**Figure 22 : Amincissement cutané chez un poulain atteint de WFFS. Peau plus fine au niveau d'une zone affectée (face dorsale du membre thoracique) par rapport à une zone intègre (face palmaire du même membre) (Monthoux *et al.*, 2015).**

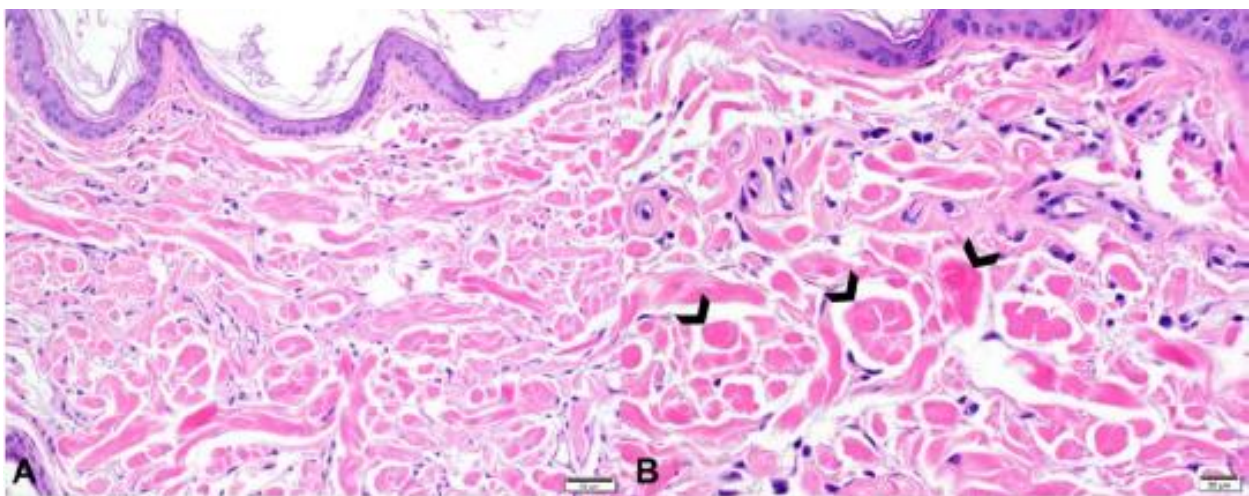


ii. Coupes histologiques cutanées et analyse ultrastructurale

• **Chez le chien**

Par rapport à des coupes histologiques dermiques de chiens sains, sur les coupes de chien SED-like sont rapportées une désorganisation des fibres de collagène, une variabilité du diamètre et de la longueur de ces fibres, une diminution en nombre des fibres de collagène ainsi qu'une agglutination de fibres en paquets (figures 23 et 24) (Rodriguez *et al.*, 1996 ; Bellini *et al.*, 2009 ; Uri *et al.*, 2015 ; Bauer *et al.*, 2019a).

**Figure 23 : Coupe histologique dermique de chiens atteints de SED. A) Désorganisation fibrillaire avec forte variabilité de la longueur et du diamètre des fibres. Coloration hémalun-éosine. Echelle = 50 µm. B) Fibres de collagène hyperéosinophiliques, agrégées en paquets. Coloration : Hémalun-éosine. Echelle = 20 µm (Bauer *et al.*, 2019a).**

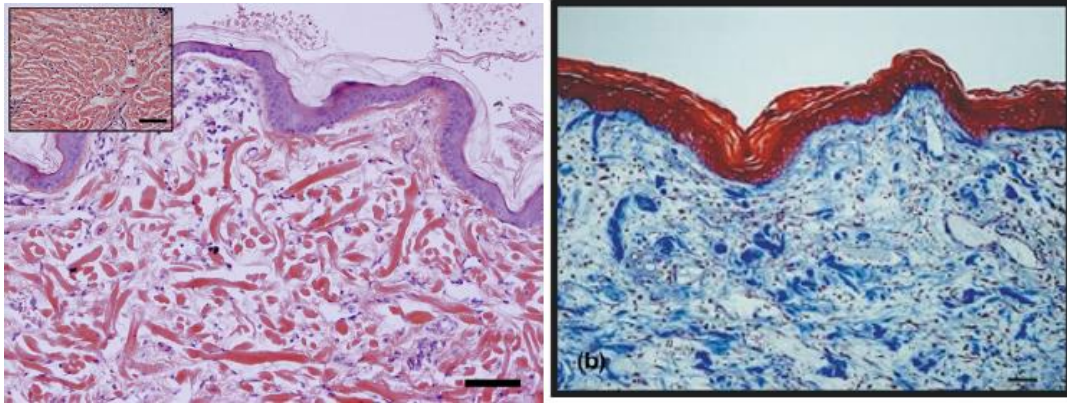


**Figure 24 : Anomalies du collagène. À gauche : Collagène fragmenté, avec variations anormales de diamètre, de longueur et d'orientation.**

**Coloration : hémalum-éosine. Echelle = 100 µm (Uri *et al.*, 2015).**

**À droite : Densité anormalement faible et répartition anormale du collagène dans le derme d'un chien à asthénie cutanée.**

**Coloration : Trichrome de Masson. Echelle = 10 µm (Bellini *et al.*, 2009).**

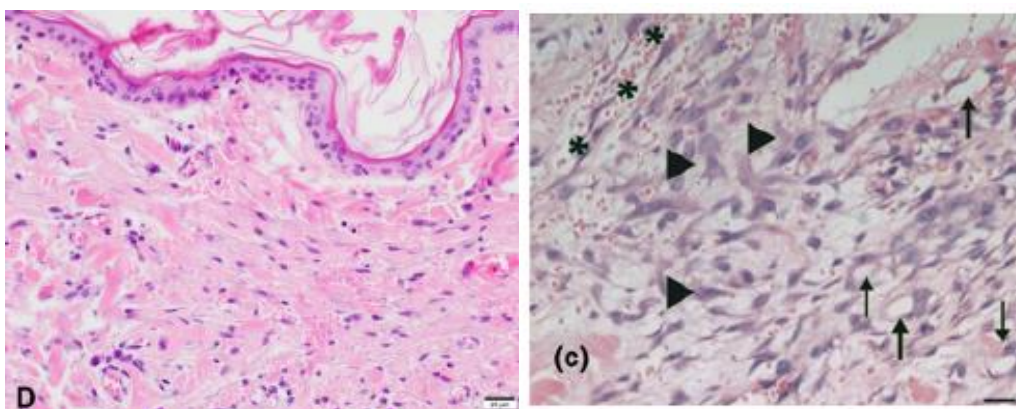


Une accumulation de fibroblastes signant la cicatrisation de plaies cutanées ainsi que la présence d'érythrocytes entre les fibres de collagène sont aussi décrites (figure 25) (Bellini *et al.*, 2009 ; Bauer *et al.*, 2019a).

**Figure 25 : Ruptures cutanées et hémorragies sous-cutanées. À gauche : Au niveau du derme supérieur, présence de fibroblastes signant la réparation de ruptures cutanées antérieures. Coloration : Hémalum-éosine. Echelle = 20 µm (Bauer *et al.*, 2019a).**

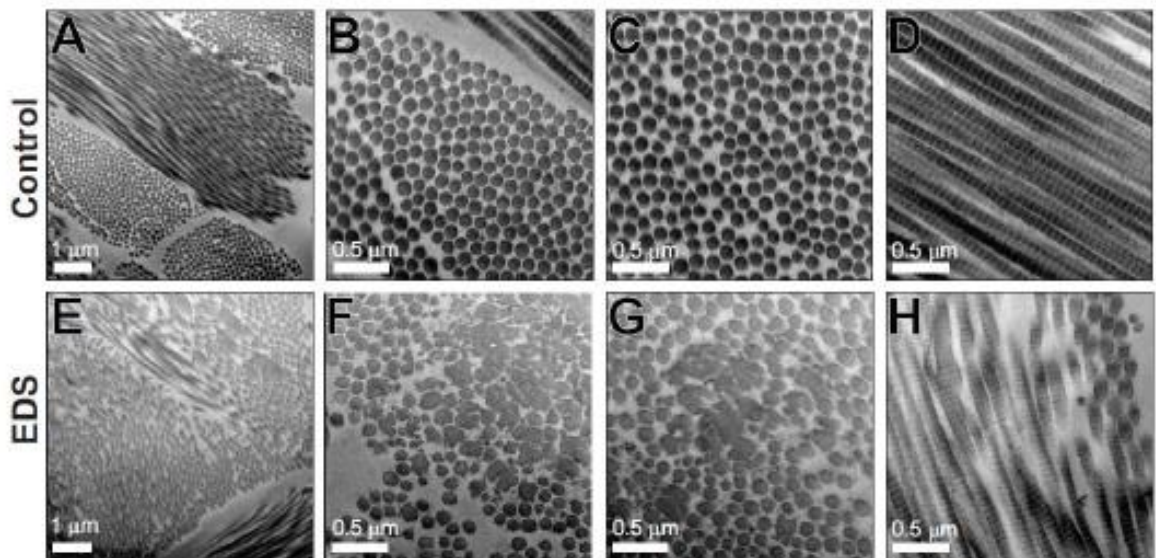
**À droite : Entre les fibres de collagènes, présence d'érythrocytes, en lien avec l'existence d'une hémorragie sous-cutanée.**

**Coloration : Hémalum-éosine. Echelle = 20 µm (Bellini *et al.*, 2009).**



Au microscope électronique (MET), alors que dans les dermes sains témoins les fibrilles de collagène sont bien organisées, de taille uniforme et de profil circulaire, dans les dermes des animaux atteints les fibrilles de collagène sont fragmentées et de diamètre variable, parfois spiralées, amassées en paquets hétérogènes, avec un aspect mité à la coupe transversale (figure 26) (Bellini *et al.*, 2009 ; Uri *et al.*, 2015 ; Ueda *et al.*, 2018 ; Bauer *et al.*, 2019a).

**Figure 26 : Analyse de derme en MET. A-D) Dermis d'animaux sains : les fibres de collagène sont parallèles et de diamètre constant. E-H) Dermis d'animaux atteints de SED : les fibres sont fragmentées, de diamètre variable (Bauer *et al.*, 2019a).**

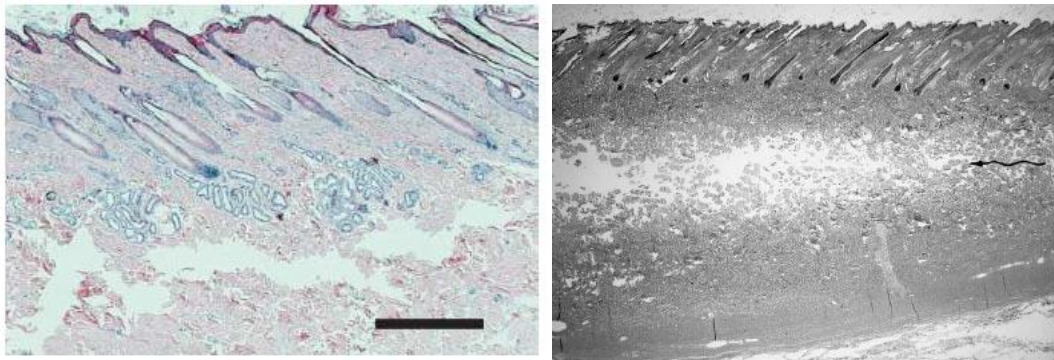


- **Chez le cheval**

Les analyses de coupes de peau de chevaux atteints de HERDA ont montré des fibres agrégées en paquets hétérogènes au niveau du derme. Au sein des fibres, les fibrilles sont incurvées et non parallèles (Hardy *et al.*, 1988a). La MET met en évidence des fibres de collagène disposées de façon aléatoire et leur diamètre varie davantage chez les chevaux malades de HERDA. Certaines fibres paraissent raccourcies et affinées, globalement désorganisées (Hardy *et al.*, 1988b ; Brounts *et al.*, 2001 ; White *et al.*, 2004 ; Tryon *et al.*, 2007).

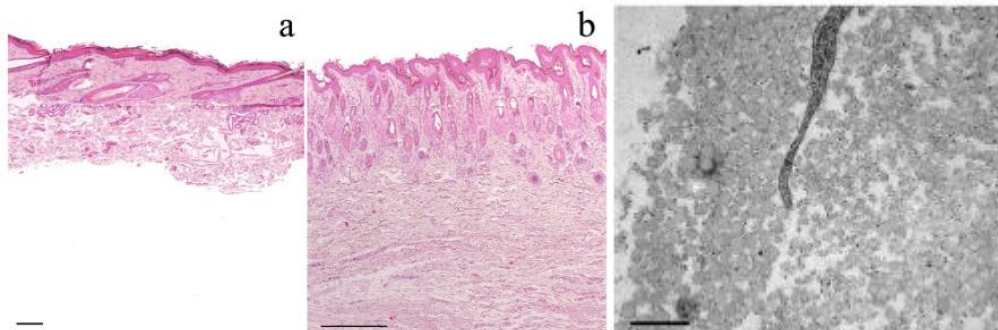
Un amincissement subjectif du derme (Borges *et al.*, 2005) est visible sur certaines coupes, avec des espaces scindant nettement le derme en deux (« séparations zonales dermiques », figure 27), indiquant un détachement du tissu cutané (Sd *et al.*, 2004). Ces lésions sont en fait liées à la présence d'une couche de collagène lâche au sein du derme profond (Brounts *et al.*, 2001 ; White *et al.*, 2004).

**Figure 27 : Coupes de peau de cheval atteint de HERDA. À gauche : Zone de scission dans le derme. Echelle = 750µm (White *et al.*, 2004). À droite : Vue MET d'une séparation zonale dermique (Brounts *et al.*, 2001).**



Chez les poulains atteints du Syndrome du Poulain Fragile (WFFS), le collagène est présent en quantité anormalement faible. Les fibres sont orientées aléatoirement et anormalement espacées les unes des autres (figure 28) (Monthoux *et al.*, 2015).

**Figure 28 : Coupes de peau de poulain atteint du WFFS. À gauche : a) Zone dermique atteinte : les fibres sont espacées les unes des autres, le derme apparaît plus fin qu'en zone saine. b) Zone cutanée saine. Coloration hémalun-éosine. Echelle = 200 µm (Monthoux *et al.*, 2015). À droite : Fibres de collagènes orientées de façon aléatoire, dont la section varie (Monthoux *et al.*, 2015).**

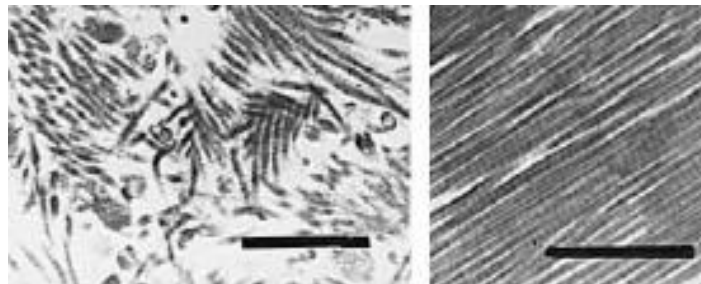


- **Chez le chat**

Chez les chats SED-like, une quantité moindre de collagène ainsi qu'une désorganisation des fibrilles peuvent être mises en évidence à l'analyse histologique : au sein des fibres de collagène, les fibrilles apparaissent plus espacées que chez des chats sains. Ces fibres sont orientées de façon aléatoire et leur diamètre varie de façon anormale (Sequeira *et al.*, 1999 ; Weingart *et al.*, 2014). Alors que dans le derme des chats sains le diamètre des fibres de collagène suit une courbe de Gausse (moyenne mesurée  $76 \pm 2$  nm par Patterson), chez les chats SED-like la distribution du diamètre des fibres de collagène semble bimodale (un pic mesuré à 56 nm et un autre plus large à 120 nm) (Patterson et Minor, 1977).

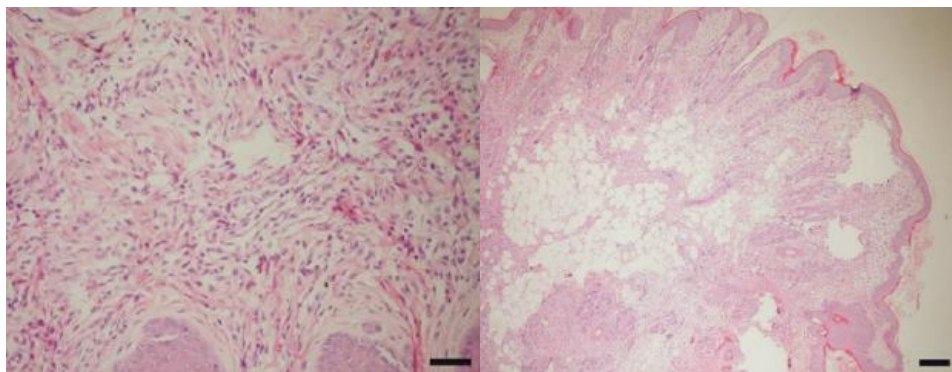
On note que les fibrilles laissent apparaître des striations normales caractéristiques des fibrilles de collagène normale : leur structure moléculaire ne semble pas altérée (figure 29) (Sequeira *et al.*, 1999). Cependant, ces fibrilles sont tantôt individualisées, tantôt densément empaquetées, semblant former des « fibrilles composites », tantôt lâchement regroupées (Weingart *et al.*, 2014). Certaines fibres apparaissent tordues en « épingle à cheveux » (Burton *et al.*, 2000).

**Figure 29 : Coupes histologiques de dermes de chats. À gauche : Chez un chat atteint : fibres désorganisées mais gardant leurs striations spécifiques. À droite : Chez un chat sain : fibres parallèles. Echelle = 1  $\mu$ m (Sequeira *et al.*, 1999).**



Par ailleurs, un nombre accru de fibroblastes peut être observé aux alentours des fibres anormales : dans de tels cas, les fibrocytes, normalement invisibles dans les couches papillaires et réticulaires du derme, peuvent être rendus visibles. Enfin, un envahissement dermique par des adipocytes peut être constaté (figure 30) (Dokuzeylül *et al.*, 2013).

**Figure 30 : Analyse histologique de peau de chats SED. À gauche : Augmentation de la quantité de fibroblastes. Echelle = 50  $\mu$ m. À droite : Tissu adipeux envahissant le derme chez un chat atteint de SED. Coloration : Hémalum-éosine. Echelle = 200  $\mu$ m (Dokuzeylül *et al.*, 2013).**

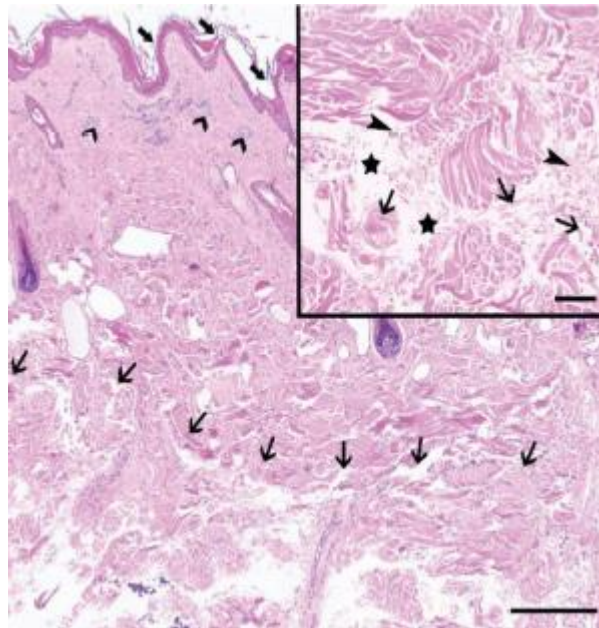


- **Chez la vache**

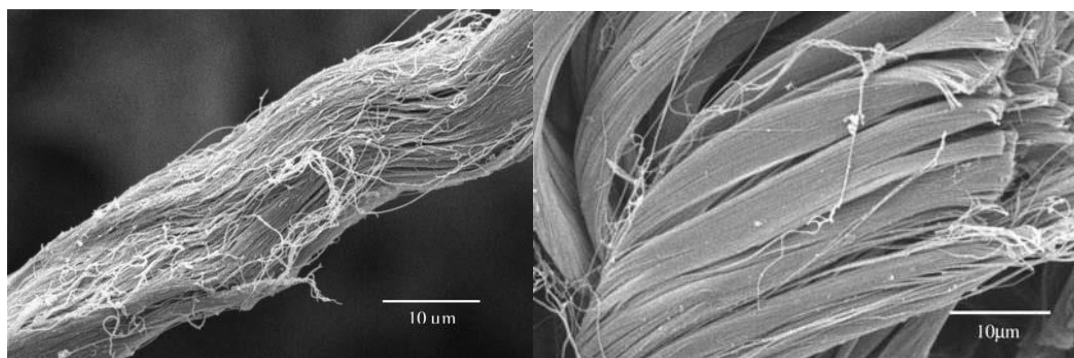
Chez les vaches atteintes de SED, à la coupe histologique de derme, les fibres de collagène apparaissent fragmentées, rassemblées de façon lâche et désorganisées (Jayasekara *et al.*, 2010 ; Carty *et al.*, 2016). Ces modifications semblent affecter davantage le derme superficiel que le derme profond (Carty *et al.*, 2016). Un infiltrat lymphoplasmocytaire peut être présent, ainsi que de l'œdème ou des hémorragies interstitielles (*cf.* figure 31) (Jacinto *et al.*, 2020).

La MET montre souvent une perte de parallélisme et un enchevêtrement des fibres de collagène les unes avec les autres. Les fibres sont lâchement tissées et organisées de façon alambiquée (cf. figure 32) (Holm *et al.*, 2008) . Certaines fibres sont fragmentées ou ont une forme anormalement hélicoïdale (figure 31) (Carty *et al.*, 2016).

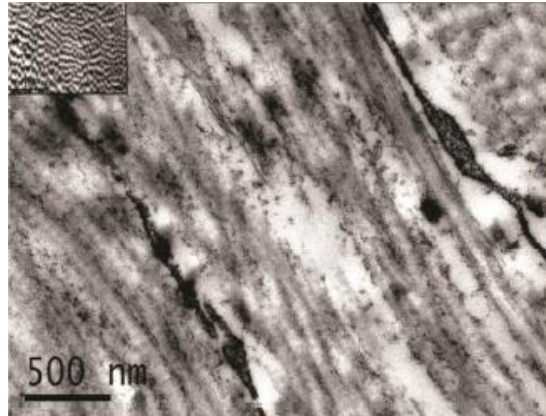
**Figure 31 : Coupe dermique de vache atteinte de SED. Flèches : fibres de collagène irrégulières. Etoiles : œdème.**  
**Coloration : hémalun-éosine. Echelles=500 et 100 µm (Jacinto *et al.*, 2020).**



**Figure 32 : Analyse en MET des fibres de collagène. À gauche : Arrangement lâche et alambiqué des fibres de collagène chez un veau atteint de dermatosparaxie. À droite : Fibres serrées et bien parallèles les unes aux autres chez un veau sain. Echelle=10 µm (Holm *et al.*, 2008).**

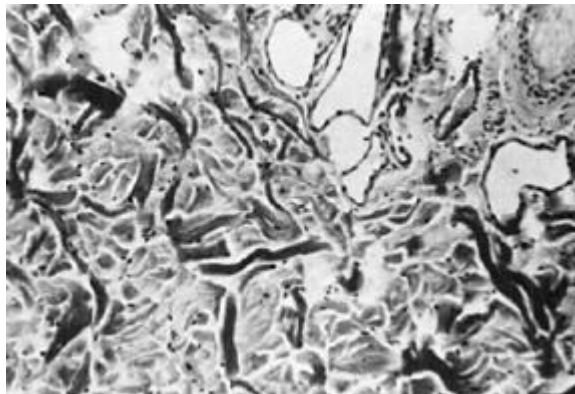


**Figure 33 : Image MET de coupe dermique chez un veau à asthénie cutanée. À la coupe longitudinale, les fibres sont lâchement superposées, non parallèles, enchevêtrées, en partie fragmentées. Echelle = 500 nm (Carty *et al.*, 2016).**



Les glandes sudoripares peuvent apparaître en nombre augmenté et suivant une organisation palissadique (figure 34) (Jayasekara *et al.*, 2010).

**Figure 34 : Coupe dermique de vache atteinte de SED : augmentation en nombre des glandes sudoripares. Echelle non précisée (Jayasekara *et al.*, 2010).**

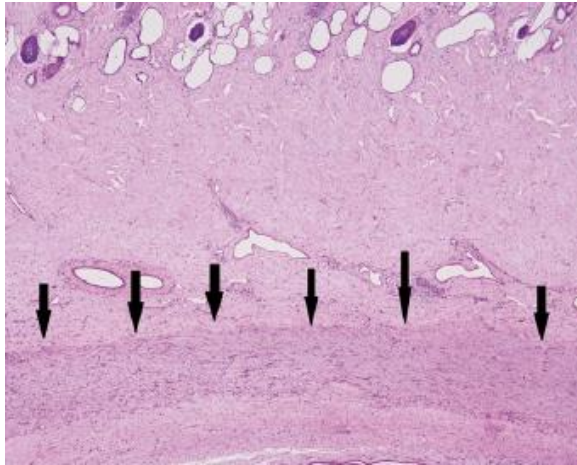




- **Chez le mouton**

Sur une coupe histologique de mouton à dermatosparaxie touché par une mutation du gène *ADAMTS2*, l'épiderme apparaît normal mais une couche de fibres de procollagène désorganisées et de tailles variables est visible dans le derme profond et l'hypoderme (figure 35) (Monteagudo *et al.*, 2015).

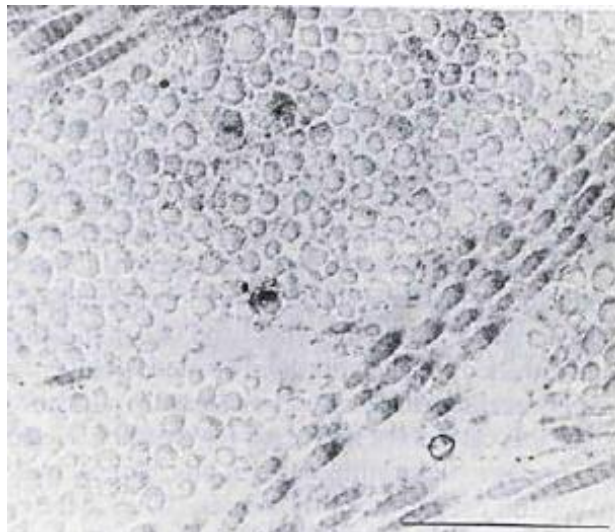
**Figure 35 : Coupe histologique de derme de mouton à dermatosparaxie. Flèches noires : couche de procollagène désorganisé. Coloration : hémalum-éosine. Echelle non précisée (Monteagudo *et al.*, 2015).**



- **Chez le lapin**

Dans le seul cas de syndrome SED-like décrit chez le lapin, alors qu'à l'histologie aucune anomalie n'était à déplorer, la MET a montré une irrégularité dans l'orientation des fibres de collagène (figure 36) (Sinke *et al.*, 1997).

**Figure 36 : Visualisation en MET d'une coupe dermique de lapin atteint de syndrome SED-like. Fibres de collagène d'orientations variables. Echelle = 1  $\mu$ m (Sinke *et al.*, 1997).**



### iii. Altération des propriétés biomécaniques des tissus cutanés

- **Chez le chien**

Les échantillons cutanés de chiens SED-like présentent une résistance à la traction bien plus faible (en moyenne 27 à 61 fois plus faible) (Hegreberg *et al.*, 1970 ; Freeman *et al.*, 1987).

Par ailleurs, une étude de Freeman a montré que chez les chiens malades la résistance à la traction était significativement plus élevée sur des prélèvements de peau cicatrisée que sur des prélèvements de peau intacte, contrairement aux chiens non affectés chez qui les prélèvements cutanés de peau intacte présentent une résistance à la traction significativement plus élevée que les lambeaux de peau cicatrisée (Freeman *et al.*, 1989). Deux hypothèses à ce phénomène observé chez les chiens malades ont été émises : d'une part, lors de la cicatrisation, la production de collagène de type I par les fibroblastes pourrait être amplifiée. D'autre part, il pourrait y avoir davantage de liaisons intra et intermoléculaires dans le collagène au niveau des sites cicatrisés.

- **Chez le chat**

D'après une autre étude de Freeman, la force de tension du derme chez les chats affectés est 10 fois moins élevée que chez des chats sains (Freeman *et al.*, 1987).

- **Chez le cheval**

Les propriétés biomécaniques de la peau et des vaisseaux majeurs ont été étudiées par Bowser et son équipe en 2013 chez des animaux atteints de la maladie de HERDA, et comparées à celles d'un groupe de chevaux sains. Les chercheurs ont prélevé sur les deux groupes les ligaments suspenseurs du boulet, les tendons fléchisseurs superficiels et profonds, la peau du garrot, des membres antérieurs et de l'abdomen ainsi que l'artère pulmonaire et l'arc aortique. Ces tissus ont ensuite été étirés jusqu'à leur rupture. Les chercheurs ont ainsi relevé pour chaque tissu sa résistance à la traction, son module d'élasticité et l'énergie nécessaire pour le rompre.

Les chevaux atteints de HERDA présentaient une résistance à la traction et une élasticité significativement plus faibles pour les tissus tendino-ligamenteux et les grands vaisseaux. Concernant la peau, les trois paramètres étudiés étaient significativement diminués chez les chevaux atteints de HERDA (Bowser *et al.*, 2014).

Une étude similaire mais effectuée exclusivement sur des échantillons cutanés a montré une résistance à la traction deux à trois fois inférieure chez les chevaux affectés. Par ailleurs, cette étude a montré une épaisseur de la peau significativement plus faible au niveau de la hanche (Grady *et al.*, 2009). Les chevaux atteints de cette maladie modèle du SED présentent donc une diminution de la résistance à la traction et de l'élasticité des structures cutanées, tendino-ligamenteuse et des gros vaisseaux, ainsi qu'un amincissement cutané par endroits.

- **Chez la vache et le mouton**

La capacité des fibroblastes à contracter le collagène a été comparée chez des patients humains à SED et chez des vaches et moutons à dermatosparaxie (Delvoye *et al.*, 1986). Delvoye a développé une méthode de mise en culture des fibroblastes issus de biopsies avec un réseau de collagène mis en culture *in vitro* (Delvoye *et al.*, 1983). Les fibroblastes s'y accrochent et contractent le réseau dont le diamètre peut être mesuré de jour en jour. Cela mime la capacité des myofibroblastes à contracter la plaie au moment de la cicatrisation (phase de maturation).

A la fin de l'expérience, chez les animaux atteints de dermatosparaxie, les fibroblastes n'avaient finalement pas la forme effilée caractéristiques des fibroblastes normaux, contrairement au groupe des patients et animaux sains (Delvoye *et al.*, 1986).

Par ailleurs, les fibroblastes des animaux malades ne s'accrochaient pas au réseau polymérisé de collagène et, par conséquent, n'étaient pas capable de la contracter de façon significative, à l'inverse des fibroblastes des animaux et humains sains témoins (Delvoye *et al.*, 1986).

- **Chez le vison**

La force de tension du tissu cutané est très diminuée en toutes parties du corps chez les animaux affectés ( $96 \pm 44$  psi. chez les visons affectés contre  $1241 \pm 125$  psi. chez les animaux sains) (Hegreberg *et al.*, 1970).

## **2. Structures cardio-vasculaires**

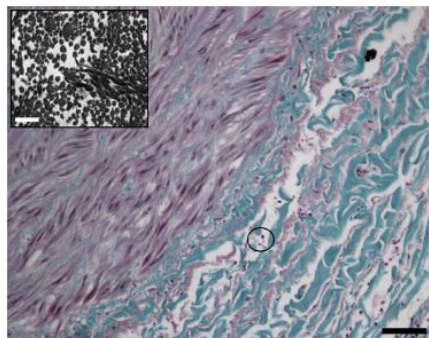
### *a. Coupes histologiques et analyse ultrastructurale des structures cardio-vasculaires*

#### *i. Chez le chien*

Chez un chien ayant présenté une rupture spontanée de l'artère subclavière avec par ailleurs un syndrome SED-like (hyperextensibilité cutanée, cicatrisation anormale), la coupe histologique de l'artère rompue montrait des fibres de collagènes fragmentées et anormalement éparées, où s'intercalaient des éosinophiles extravasés (figure 37).

**Figure 37 : Coupe d'artère subclavière de chien SED. Les fibres de collagène étaient orientées de façon aléatoire dans la paroi artérielle. Coloration : trichrome de Masson.**

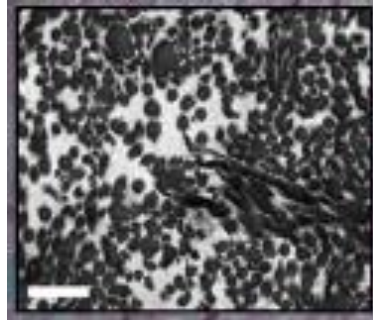
**Echelle = 100  $\mu$ m (Uri *et al.*, 2015).**



Par ailleurs, la MET laisse apparaître deux populations de fibrilles de collagène : une première population, normale, et une seconde avec des fibres fines, mitées, parfois en forme de fleur et orientées de façon aléatoire (figure 38) (Uri *et al.*, 2015).

**Figure 38 : Image MET de biopsie artérielle d'un chien atteint de SED. Les fibres de collagènes réparties aléatoirement sont de diamètre variable et d'apparence mitée.**

**Echelle = 0,2  $\mu$ m (Uri *et al.*, 2015).**

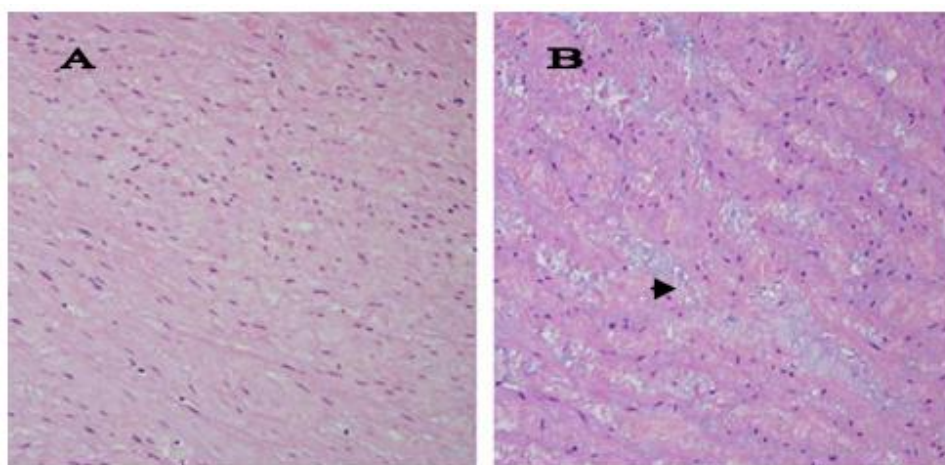


ii. Chez le cheval atteint de DSLD

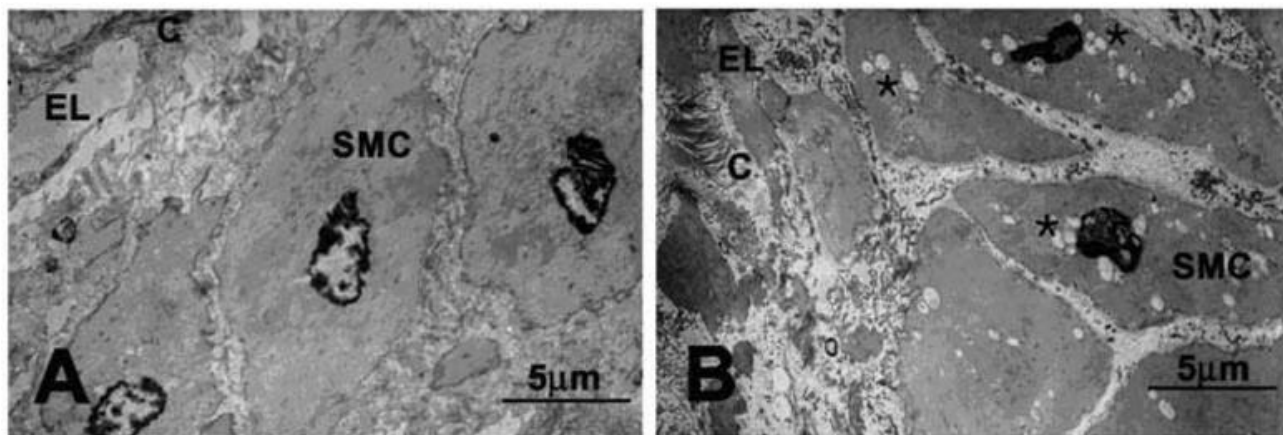
Chez les chevaux atteints de DSLD, des dépôts focaux de protéoglycanes sont observés dans les artères coronaires, les artères pulmonaires et l'aorte, entraînant un épaissement anormal des parois de ces vaisseaux. Ces modifications s'accompagnent d'une désorganisation des fibres de collagène engendrée par la séparation des fibres les unes des autres par les amas de protéoglycanes (PGs) (figure 40). Par ailleurs, la MET révèle la présence anormale de nombreuses vacuoles de petite taille dans le cytoplasme des cellules musculaires lisses de la media aortique (figure 40) (Halper *et al.*, 2006).

**Figure 39 : Modifications histopathologiques du tissu aortique dans la DSLD. A : Chez un cheval sain : les fibres élastiques sont régulièrement alignées et séparées par de tout petits amas de PGs. B : Chez un cheval atteint de DSLD : les fibres élastiques et les cellules sont séparées par de gros amas de PGs (flèche noire).**

**Coloration hémalum-éosine. Gx200 (Halper *et al.*, 2006).**



**Figure 40 : Image ultrastructurale de cellules aortiques. A : Cheval sain. B : Cheval atteint de DSLD : des vacuoles sont visibles dans le cytoplasme des cellules musculaires lisses (\*). SMC = cellules musculaires lisses. EL = lamina. C = fibres de collagène (Halper *et al.*, 2006).**



*b. Altération des propriétés biomécaniques des structures cardio-vasculaires*

Chez les chevaux atteints de HERDA, les valves aortiques présentent une résistance à la traction plus faible, témoignant d'une certaine fragilité de ces structures (Brinkman *et al.*, 2017).

**3. Structures tendino-ligamenteuses**

*a. Etude macroscopique des structures tendino-ligamenteuses chez les chevaux atteints de DSLD*

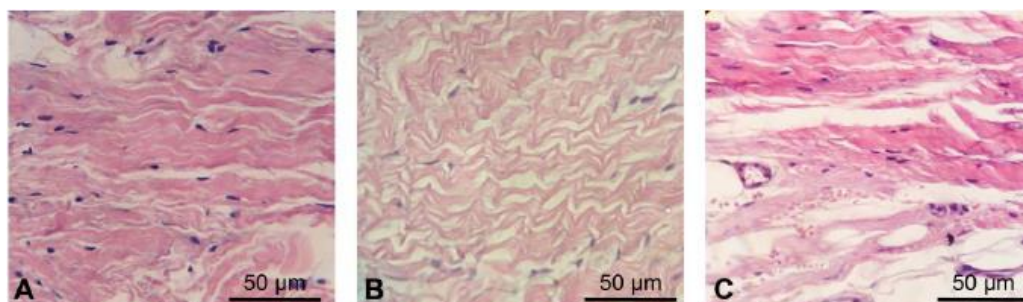
Tandis que les tendons fléchisseurs et ligaments suspenseurs normaux ont une couleur rose grisâtre et sont facilement pliables à la palpation, les tendons et ligaments suspenseurs affectés des chevaux atteints de DSLD sont plus fermes, moins flexibles et laissent apparaître des dépôts focaux blanchâtres (Halper *et al.*, 2006).

*b. Coupes histologiques et analyse ultrastructurale des structures tendino-ligamenteuses*

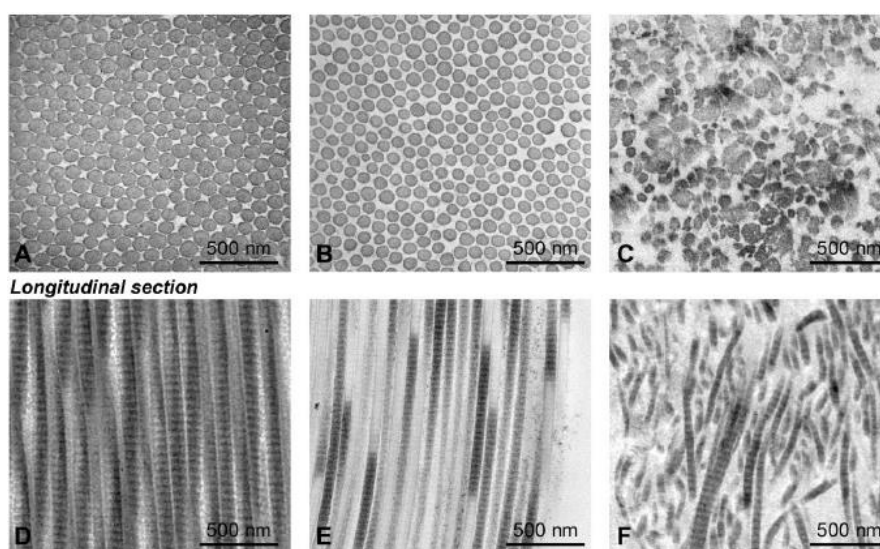
*i. Chez le chien*

Chez des chiens présentant un syndrome SED-like, les fibres de collagène des ligaments apparaissent réparties de façon hétérogène, non parallèles les unes aux autres et anormalement éloignées les unes des autres (figures 41 et 42) (Ueda *et al.*, 2018).

**Figure 41 : Coupes histologiques de ligament fémoro-patellaire. A) Chien sain. B et C) Chiens SED ayant présenté une luxation patellaire : les fibres apparaissent éloignées les unes des autres. Coloration : hémalun-éosine. Echelle=50 µm (Ueda *et al.*, 2018).**



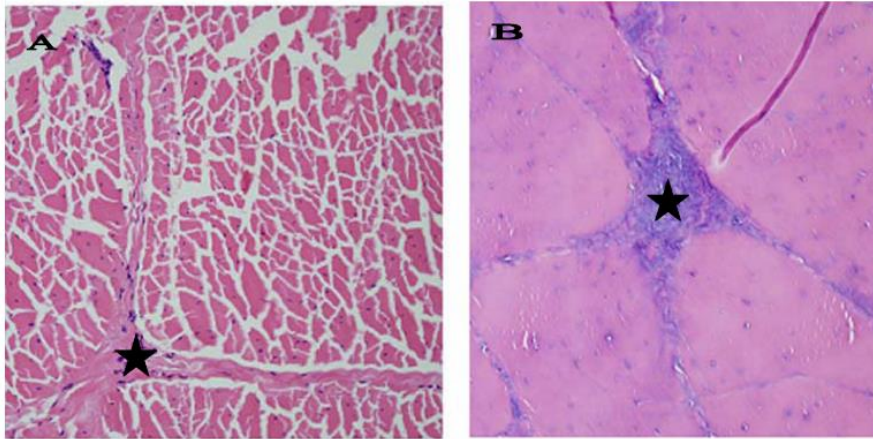
**Figure 42 : Images en MET de coupe de ligament fémoro-patellaire. A, D) Chiens sains. B, C, E, F) Chiens atteints de SED ayant présenté des luxations patellaires : les fibres de collagène sont fines, agrégées en paquets hétérogènes. Echelle = 500 nm (Ueda *et al.*, 2018).**



## ii. Chez les chevaux atteints de DSLD

Chez les chevaux atteints de DSLD, les coupes histologiques des tendons fléchisseurs superficiels et profonds du doigt et des ligaments suspenseurs du boulet des 4 membres montrent des dépôts de matériel acellulaire et amorphe (colorés en bleu à la coloration hémalun-éosine) entre les fibres de collagène, dans les endotendineuses et autour des vaisseaux sanguins (figure 43). Parfois, les endotendineuses sont infiltrées par des vaisseaux sanguins. À la coloration hémalun-éosine, l'accumulation diffuse de protéoglycanes donne une coloration bleutée au collagène. Ces modifications sont surtout visibles au extrémités des structures (Halper *et al.*, 2006).

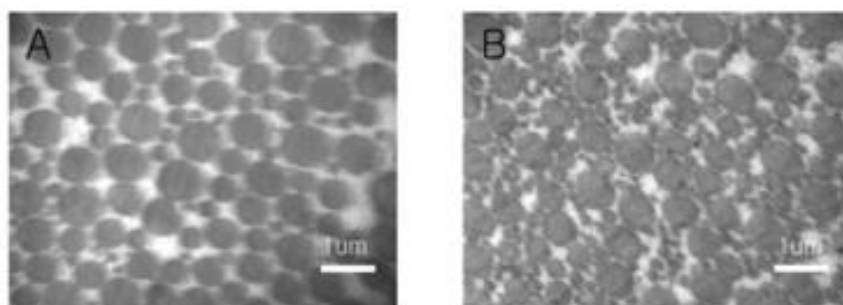
**Figure 43 : Coupes histologiques de tendons fléchisseurs. A : Cheval sain. Les endotendineuses (\*) sont fines et les paquets de fibres de collagène sont régulièrement séparés les uns des autres. B : Cheval atteint de DSLD. Dépôts de protéoglycanes entre les fibres de collagènes et dans l'endotendineuse. Coloration hémalum-éosine. Gx200 (Halper *et al.*, 2006).**



Par ailleurs, on observe une métaplasie cartilagineuse dans les tendons et ligaments suspenseurs altérés, avec des dépôts focaux de cartilage et de calcifications entre les fibres de collagène (Halper *et al.*, 2006). Ces dépôts témoigneraient d'un stade déjà avancé de la maladie (Young *et al.*, 2018).

L'organisation du collagène est modifiée : la MET montre des fibres de collagènes globalement subjectivement plus fines que chez les chevaux sains (figure 44) (Halper *et al.*, 2006).

**Figure 44 : Etude ultrasstructurale des fibres de collagène. A : Cheval sain. B : Cheval atteint de DSLD. Il y a davantage de fibres de collagènes fines chez le cheval atteint de DSLD. Echelle = 1µm (Halper *et al.*, 2006)**



Enfin, on observe dans le tissu jeune et bien vascularisé (et non dans les lésions d'accumulation de protéoglycanes caractéristiques de la maladie) des lésions focales avec augmentation de la cellularité, où prolifèrent activement des fibroblastes et ténocytes de grande taille, parfois arrangés en spires et contenant des petits amas cytoplasmiques de protéoglycanes (Halper *et al.*, 2006 ; Young *et al.*, 2018). Cette augmentation de la cellularité sous la forme de fibroblastes organisés en couches est aussi observée dans les endotendineuses des tendons et ligaments de certains jeunes chevaux atteints (Young *et al.*, 2018).

c. *Analyse histochimique des structures tendino-ligamenteuses altérées chez les chevaux atteints de DSLD*

Une analyse de la décorine par immunomarquage dans des échantillons de tendons fléchisseurs et ligaments suspenseurs a montré une distribution des protéoglycanes plus dense et plus hétérogène dans les échantillons de chevaux atteints de DSLD, en particulier au niveau des lésions d'accumulation de protéoglycanes. Par ailleurs, une analyse par immunoblot a mis en évidence dans les échantillons de tendons des chevaux atteints de DSLD un isoforme de la décorine de poids moléculaire plus élevé que la décorine habituelle. Cette augmentation serait très probablement due à des modifications des chaînes de glycosaminoglycanes de la décorine. En effet, dans les tendons de chevaux atteints de DSLD, une augmentation de la sulfatation de ces chaînes a été mise en évidence par chromatographie, entraînant des patterns de glycosylation aberrants dans certains de ces glycosaminoglycanes. Ainsi, pendant la synthèse de la décorine, certaines chaînes de chondroïtine-sulfate seraient remplacées par des chaînes de dermatane-sulfate. La décorine, sous sa forme normale et celle d'un isoforme anormalement modifié, s'accumulerait de façon pathologique dans les tendons des chevaux atteints de DSLD, les chaînes de dermatane-sulfate altérant la distribution normale de décorine dans les tissus (Kim et al., 2010). Les modifications structurales observées engendrent une baisse de l'affinité de la décorine pour le facteur de croissance TGF $\beta$ 1, conduisant à une augmentation de l'expression de ce facteur dans les tissus lésés. Ce facteur de croissance stimule la synthèse du collagène de type I et III, des fibroblastes ainsi que d'autres éléments de la matrice extracellulaire. Cette augmentation de l'expression de TGF $\beta$ 1 est donc une cause potentielle des modifications de l'organisation du collagène observées dans les tendons des chevaux atteints de DSLD (Kim et al., 2010).

Aussi, via la spectrométrie de masse, une surexpression de la protéine HPLN1 (pour « *hyaluronan and proteoglycan link protein 1* ») a été mise en lumière dans les tendons de chevaux atteints de DSLD. Cette protéine est normalement exprimée surtout dans le cartilage. La surexpression observée concorde avec la mise en évidence d'amas de cartilage dispersés dans les structures tendino-ligamenteuses des chevaux atteints de DSLD (Kim et al., 2010).

Enfin, l'analyse immunohistochimique a révélé la présence de la protéine BMP2 (pour « *Bone Morphogenic Protein Factor 2* ») dans les fibroblastes au sein des lésions d'augmentation de la cellularité observées dans certains tendons et ligaments. La présence de ce facteur de croissance pose la question d'un éventuel lien étiopathogénique entre cette expression de BMP2 et les dépôts anormaux de matériel cartilagineux et de protéoglycanes dans les structures lésées (Young et al., 2018).

d. *Modifications des propriétés biomécaniques des structures tendino-ligamenteuses*

Chez les chevaux atteints de HERDA, les tendons fléchisseurs superficiels et profonds ainsi que les ligaments suspenseurs du boulet ont une résistance à la traction nettement inférieure à celle des chevaux sains (Bowser et al., 2014).



#### 4. Structures articulaires

Chez les frisons atteints de nanisme, les colonnes de chondrocytes sont anormalement épaissies au niveau des plaques de croissance (Leegwater et al., 2016).

#### 5. Structures oculaires

##### a. Analyse de la cornée chez les chevaux atteints de HERDA

Les chevaux atteints de la maladie de HERDA semblent plus sujets aux ulcères cornéens que leurs congénères sains.

##### i. Pachymétrie

La cornée des chevaux atteints de HERDA est plus fine que celle des chevaux sains (différences de 65 et 64  $\mu\text{m}$  respectivement mesurées par Mochal et Badial) (Mochal et al., 2010 ; Badial et al., 2015).

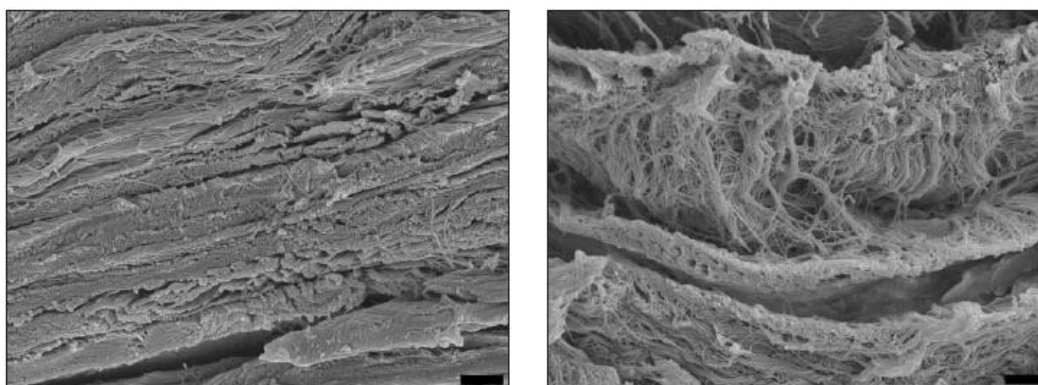
##### ii. Kératométrie

La courbure cornéenne est significativement plus importante chez les chevaux atteints de HERDA (Badial et al., 2015). La fragilité des structure oculaires ainsi que le manque de cohésion des tissus oculaires chez les chevaux atteints (Cf. partie iii suivante) pourraient être liés à cette courbure trop prononcée (Badial et al., 2015). Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si cette augmentation de courbure altère significativement l'acuité visuelle des chevaux concernés (Badial et al., 2015).

##### iii. Coupes histologiques et analyse ultrastructurale

Sur des coupes histologiques de cornée, on observe en MET des désorganisations multifocales des fibres de collagène, orientées de façon aléatoire et anormalement éloignées les unes des autres (figure 45). On note que tous les animaux chez qui ces anomalies ont été mises en évidence n'ont pas eu d'historique de maladies oculaires ; ces anomalies peuvent donc être sans conséquences cliniques (Mochal et al., 2010).

**Figure 45 : Etude ultrastructurale de la cornée de chevaux. À gauche : Cornée de cheval sain. À droite : Cornée de cheval atteint de HERDA : fibres de collagène désorganisées, éloignées les unes des autres (Mochal et al., 2010).**



b. *Analyse de de sclère chez les chevaux atteints de DSLD*

On observe dans la sclère des chevaux atteints de DSLD des dépôts multifocaux de protéoglycanes similaires à ceux observés dans les structures tendinologamenteuses et cardiovasculaires (Halper *et al.*, 2006).

**6. *Filum terminale* (exclusivement chez les chevaux atteints de HERDA)**

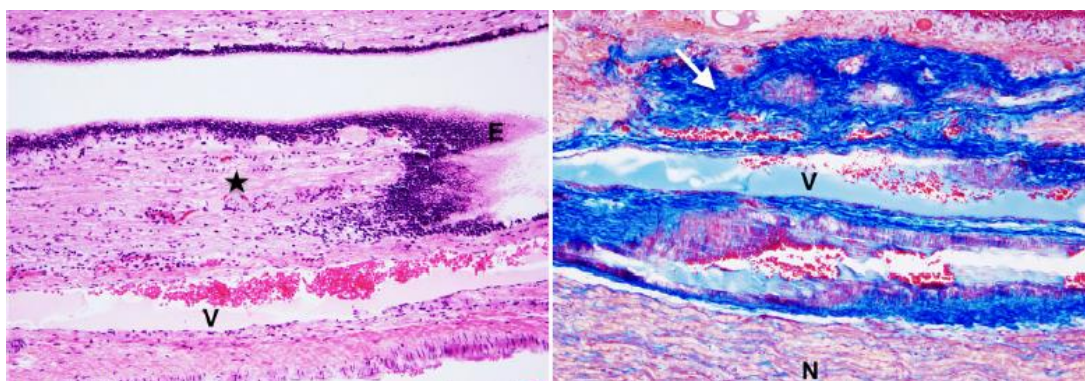
Le *filum terminale* est un fil de tissu conjonctif provenant de la pie-mère. Chez l'homme, il descend de la deuxième vertèbre sacrée pour s'attacher au coccyx et offre un support à la moëlle épinière distale (Drake *et al.*, 2020).

Dernièrement, un large spectre de manifestations neurologiques a été mis en lumière chez certains patients humains atteints de SED : il s'agit, entre autres, de symptômes urinaires, gastrointestinaux et orthopédiques. Ces symptômes ont été mis en lien avec des anomalies structurales du *filum terminale* chez ces patients mais la physiopathologie de ces symptômes dans le SED reste mal connue. La maladie de HERDA chez le cheval étant proche du SED humain, elle a été proposée comme modèle animal pour les formes de SED avec symptômes neurologiques (McElroy *et al.*, 2021).

a. *Coupes histologiques et analyse ultrastructurale du filum terminale*

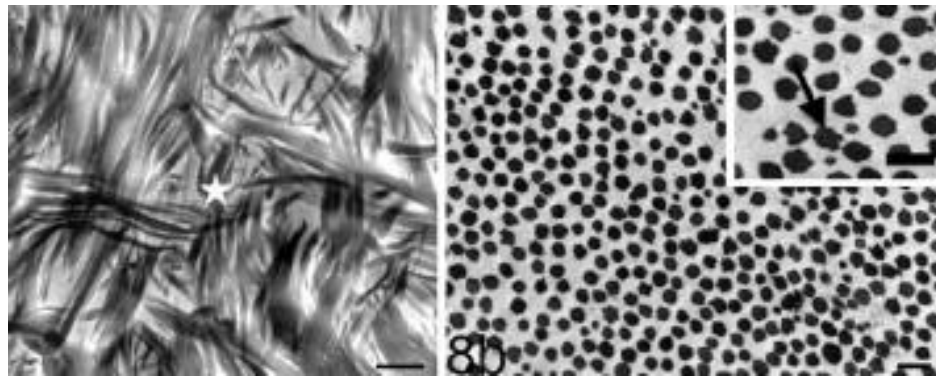
Les chevaux atteints de HERDA présentent une hypervascularisation du *filum terminale*, non observée chez les chevaux sains (figure 46). Aucune autre anomalie n'est à déplorer à l'observation de coupes histologiques (McElroy *et al.*, 2021).

**Figure 46 : Coupe histologique de *filum terminale* chez un cheval atteint de HERDA. E) Ependyme. V) hypervascularisation. N) Fibres nerveuses. ★) Neuropile. Coloration hémalum-éosine à gauche, trichrome de Masson à droite. Echelle non précisée (McElroy *et al.*, 2021).**



L'analyse MET a montré une grande désorganisation des fibres de collagène au niveau du *filum terminale* chez les chevaux atteints de HERDA : certaines sont fragmentées, leur diamètre varie. Certaines fibres ont une forme caractéristique en fleur (figure 47). Chez les chevaux sains, les fibres de collagène sont parallèles les unes aux autres et de diamètre constant (McElroy *et al.*, 2021).

**Figure 47 : Analyse MET du *filum terminale* d'un cheval atteint de HERDA. Photo de gauche : échelle = 0,5  $\mu\text{m}$ . Photo de droite : échelle = 0,2  $\mu\text{m}$ . Flèche noire : fibres de collagène en forme de fleur. Étoile blanche : fibres fragmentées et très désorganisées (McElroy *et al.*, 2021).**



### **7. Ponts myo-duraux (PMD) (exclusivement chez les chevaux atteints de HERDA)**

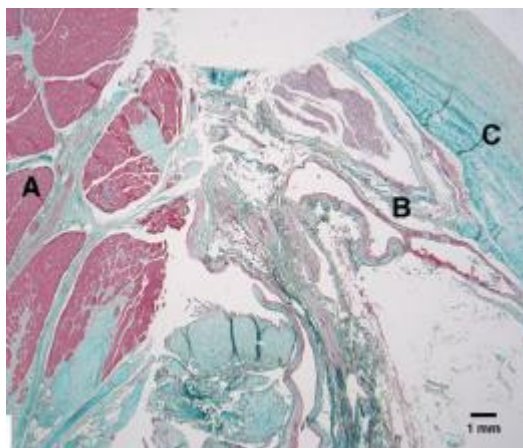
Les ponts myo-duraux sont des bandes de tissu conjonctif qui connectent les muscles sub-occipitaux à la dure-mère au niveau des articulations atlanto-occipitale et atlanto-axiale. Ces ponts sont supposés stabiliser la dure-mère lors de l'extension de la tête et du cou, empêchant ainsi qu'elle ne se plie et que le flux du liquide cérébro-spinal ne soit interrompu (McElroy *et al.*, 2019).

Des anomalies et dysfonctionnements au niveau de ces structures sont potentiellement responsables de maux de tête chroniques chez des patients atteints de SED (McElroy *et al.*, 2019).

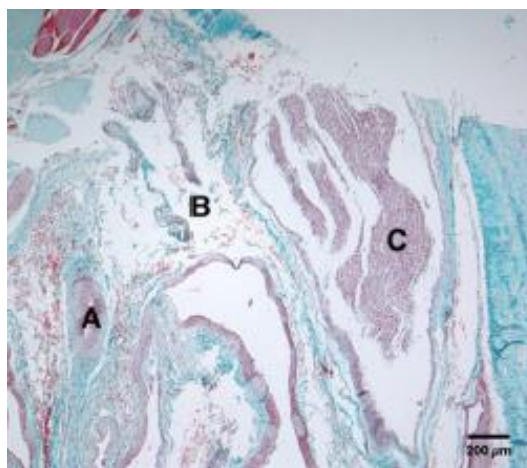
a. Coupes histologiques et analyse ultrastructurale des ponts myo-duraux

Une coupe histologique normale de PMD fait apparaître du tissu conjonctif dense en alternance avec du tissu conjonctif lâche, du tissu adipeux et des vaisseaux (figures 48 et 49, McElroy *et al.*, 2019).

**Figure 48 : Coupe de jonction atlanto-occipitale chez un cheval sain. A) Muscle droit dorsal de la tête. B) Tissu conjonctif. C) Dure mère. Coloration : trichrome de Masson. Echelle = 1 mm (McElroy *et al.*, 2019).**

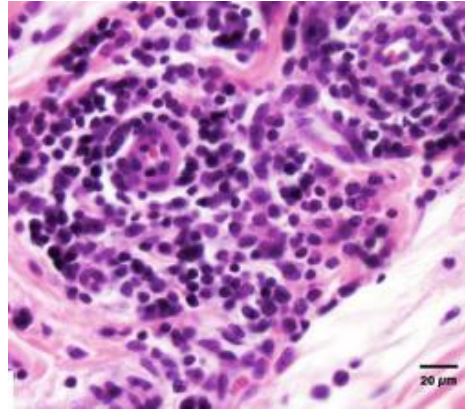


**Figure 49 : Agrandissement de la photo précédente mettant en évidence le pont myodural. A) Vaisseau. B) Tissu adipeux. C) Fibres nerveuses et tissu conjonctif constitutif du pont myo-dural. Coloration : trichrome de Masson. Echelle = 200 µm (McElroy *et al.*, 2019).**



Chez l'un des chevaux atteints de HERDA, le pont myo-dural était envahi par des lymphocytes et plasmocytes (figure 50).

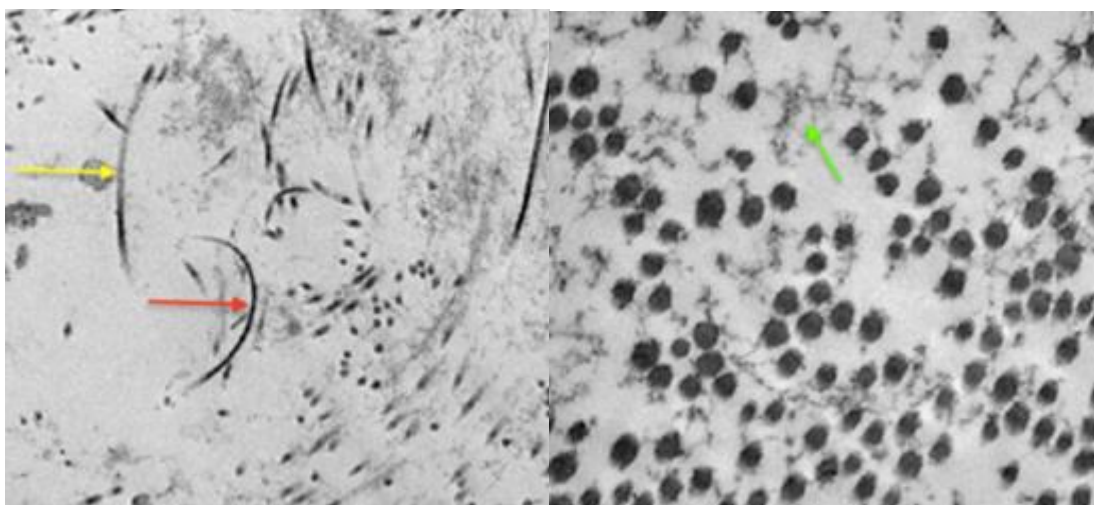
**Figure 50 : Manchon de cellules inflammatoires dans le pont myo-dural de la jonction atlanto-occipitale chez un cheval atteint de HERDA. Coloration à l'hémalun-éosine. Echelle = 20 µm (McElroy *et al.*, 2019).**



La MET montre une ultrastructure du collagène globalement désorganisée par rapport aux chevaux témoins : les fibres sont lâchement emballées, éloignées les unes des autres et orientées de façon aléatoire (figure 51).

On note chez les chevaux sains comme chez les chevaux malades une variabilité de la taille et de la forme des fibres, ce qui laisse penser que cette variabilité est une caractéristique normale des ponts myo-duraux dans l'espèce équine (McElroy *et al.*, 2019).

**Figure 51 : Coupe de pont myodural en MET chez un cheval atteint de HERDA. À gauche : Fibres de collagène en forme de crochet (flèche rouge), très espacées les unes des autres et fragmentées (flèche jaune). À droite : Flèche verte : dépôt granulo-filamenteux dans l'espace inter-fibrillaire. Echelles non précisées (McElroy *et al.*, 2019).**



## E. Anomalies moléculaires et mutations génétiques

### 1. Synthèse des chaînes $\alpha$ du collagène

Plusieurs sous-types de SED humains, dont la forme dite « classique », sont dus à des anomalies de la synthèse du collagène, en particulier le collagène V (90% des cas rapportés chez les cas humains de forme classique présentent une anomalie fonctionnelle du collagène) (Symoens *et al.*, 2012)).

Le collagène V est un collagène fibrillaire peu abondant, s'associant souvent avec du collagène de type I dans la matrice extra-cellulaire pour former des fibrilles de collagène hétérotypique I/V. Par ailleurs, il est suspecté que le collagène V régule le diamètre de ces fibrilles hétérotypiques : en effet, le collagène V présente un large globule amino-terminal qui limite par encombrement stérique le dépôt des fibres de collagène I au sein des fibrilles (Fichard *et al.*, 2003). Les fibres de collagène I et V s'associent jusqu'à ce qu'une certaine concentration de collagène V soit atteinte. La croissance fibrillaire s'arrête et une nouvelle fibrille commence d'être assemblée. Cela conduit à la formation de fibrilles d'un diamètre constant (Aszódi *et al.*, 2006).

Des mutations ont été mises en évidence au niveau des gènes *COL5A1* et *COL5A2* chez de nombreux patients atteints de SED de forme classique. Ces gènes codent respectivement pour les chaînes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  du collagène de type V. Quand il y a haploinsuffisance pour l'un de ces gènes, la production de collagène de type V est deux fois moins importante et la régulation du diamètre des fibrilles est perturbée. Ainsi, dans la peau de ces patients, les fibrilles de collagène présentent une grande variabilité de diamètre avec des agrégats de molécules couramment appelés « collagènes en choux-fleurs ». Ces anomalies structurales engendrent des symptômes cliniques caractéristiques du SED tels que l'hyperextensibilité de la peau, l'hypermobilité articulaire et la fragilité généralisée du tissu conjonctif (figure 52) (Malfait *et al.*, 2017 ; Micale *et al.*, 2021). Chez l'humain, les mutations délétères des gènes *COL5A1* et *COL5A2* sont associées aux formes classiques du SED (*gravis* et *mitis*), transmis selon un mode autosomal dominant (Malfait *et al.*, 2017).

**Figure 52 : Hyperlaxité articulaire et cicatrisation anormale chez une patiente présentant une mutation du gène *COL5A1* (Micale *et al.*, 2021).**



Chez le chien, des mutations au niveau de ces gènes ont aussi mises en lumière. Chez un chien de race croisée, une mutation non-sens du gène *COL5A1* a été mise en évidence. Chez un chien mâle de race labrador, une délétion au sein de ce même gène, entraînant un décalage du cadre de lecture et l'apparition d'un codon-stop prématuré, a été identifiée. Les deux chiens présentaient une peau hyperextensible et fragile avec des blessures d'apparition spontanée (figure 53). Dans ces deux cas, la maladie se transmettait suivant un mode autosomique dominant (Bauer *et al.*, 2019a).

**Figure 53 : Hyperextensibilité cutanée chez un labrador présentant une mutation du gène *COL5A1* (Bauer *et al.*, 2019a).**



Une mutation au niveau de l'exon 43 du gène *COL5A2* sur le chromosome 2 a été mise en évidence chez un veau femelle Holstein présentant une hyperextensibilité de la peau associée à un décollement cutané cervical, ainsi que chez sa mère qui présentait une hyperextensibilité cutanée avec de nombreux plis cutanés cervicaux. Cette mutation entraînait une modification du peptide amino-terminal du collagène de type V (Jacinto *et al.*, 2020).

Chez un chat européen présentant une peau hyperélastique, des lacérations spontanées avec retards de cicatrisation, une hyperextension carpale avec présentation plantigrade et une hernie inguinale bilatérale, une délétion entraînant un décalage du cadre de lecture et l'apparition d'un codon-stop prématuré a été mise en évidence dans l'exon 43 du gène *COL5A1* (Spycher *et al.*, 2018). Comme les auteurs n'ont bénéficié d'aucune information concernant les parents de l'animal atteint, il n'est pas possible de savoir dans ce cas si la mutation observée est une mutation apparue *de novo* ou transmise par l'un des parents.

## 2. Maturation du collagène

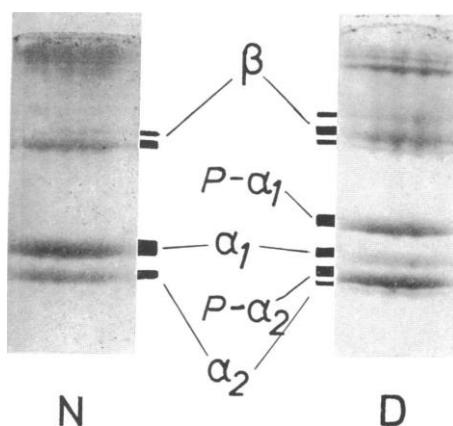
### a. Anomalies de clivage des propeptides terminaux et problèmes d'assemblage des collagènes en fibrilles

La synthèse, la sécrétion et l'assemblage de collagènes en agrégats supramoléculaires est un processus complexe à plusieurs étapes.

Les collagènes fibrillaires I à III sont initialement synthétisés sous forme de « procollagènes » comprenant une longue région « collagène » en triple hélice avec des terminaisons faites de propeptides aux extrémités amine et carboxyle : l'élimination de ces propeptides par des enzymes spécifiques, les N- et C-procollagène-peptidases, est une condition préalable à l'assemblage correct des collagènes I et II en fibrilles. La même C-procollagène-peptidase clive les propeptides des collagènes I à III tandis que des N-procollagène-peptidases biochimiquement distinctes sont impliquées dans le clivage des procollagènes I, II et III (Fernandes *et al.*, 2001).

Chez l'homme, le sous-type 7 du SED, dit « dermatosparaxique », est dû à une accumulation dans les tissus de procollagène soluble dont le propeptide de l'extrémité N-terminale n'a pas été clivé (Nusgens *et al.*, 1992). Les chaînes pro 1 et pro 2 sont respectivement 10% et 15% plus lourdes que les chaînes 1 et 2 (figure 54) (Lapière *et al.*, 1971). Les molécules de procollagène s'assemblent de façon anormale en fibrilles non pas cylindriques mais en forme de rubans, et c'est cette superstructure anormale qui confère aux tissus une force de traction anormalement faible (Colige *et al.*, 1999).

**Figure 54 : Migration du collagène dénaturé sur gels d'électrophorèse chez un veau sain (N) et chez un veau atteint de dermatosparaxie (D). À droite, on observe des bandes p- $\alpha_1$  et p- $\alpha_2$  correspondant aux procollagènes  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  anormalement présents dans la peau. La forme  $\beta$  correspond à des dimères de chaînes de collagène (Lapière *et al.*, 1971).**



Les mêmes anomalies ont été mises en évidence chez des animaux atteints de dermatosparaxie. Chez ces animaux, l'activité de la N-procollagène-I-peptidase (PNPI), aussi appelée ADAMTS 2 (pour « ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif 2 »), normalement naturellement présente dans la peau, les tendons, les poumons les artères et le cartilage des animaux sains, est nulle dans les tissus des animaux malades, suggérant que cette maladie est due à un problème fonctionnel de cette enzyme (Lapière *et al.*, 1971 ; Hanset

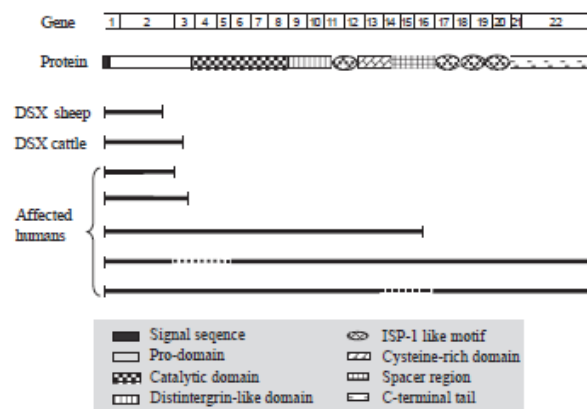


et Lapiere, 1974). Ces anomalies sont dues à une mutation perte de fonction sur le gène *ADAMTS2*. La transmission de la maladie s'effectue selon un mode récessif : chez les animaux atteints les deux copies du gène *ADAMTS2* sont mutées (Hanset et Lapiere, 1974).

Chez la vache, une mutation par substitution de 3 paires de bases suivie d'une délétion de 17 paires de bases a été mise en évidence sur un exon du gène *ADAMTS2*. Cette mutation changeait le cadre de lecture de la traduction, ce qui conduisait à une protéine tronquée dont la séquence d'acides aminés au-delà de la Valine 153, contenant entre autres le site catalytique, avait disparu et était remplacée par une séquence de 17 acides aminés (Colige *et al.*, 1999). La figure 55 compare les protéines modifiées dans les différentes espèces affectées par une mutation de *ADAMTS2*.

Chez le mouton et le chien, les mutations décrites sont des mutations non-sens : sur un exon de ce gène, un codon-stop est introduit prématurément et la protéine du gène *ADAMTS2* produite est tronquée et non fonctionnelle. Dans les études menées, le codon-stop affectait l'exon 2 du gène (codant pour le prodomaine de la protéine) chez le mouton de race Dorper (figure 56) et l'exon 4 du gène (codant pour le site catalytique) chez le mouton de race croisée (Zhou *et al.*, 2012 ; Monteagudo *et al.*, 2015 ; Jaffey *et al.*, 2019).

**Figure 55 : Représentation schématique comparative de la protéine ADAMTS2 chez des patients à SED de type dermatosparaxique ainsi que chez des moutons et vaches à dermatosparaxie (Zhou *et al.*, 2012).**



**Figure 56 : Plaies cutanées sévères sur la tête d'un mouton White Dorper homozygote pour l'allèle défectueux du gène *ADAMTS2* (Kelly, 2012).**



D'après une étude menée par le laboratoire de génétique « *Elizabeth Macarthur Agricultural Institute* », environ 15,3 % des moutons Dorper de Nouvelle-Zélande, d'Afrique du Sud et d'Australie étaient porteurs en 2012 de l'allèle délétère (Kelly, 2012). Un test génétique, développé par le laboratoire génétique de l'Université de Lincoln en 2014 et promu par le gouvernement australien en vue d'éradiquer la maladie (Bell, 2014), permet de savoir quels animaux sont porteurs de l'allèle défectueux (Lincoln University Gene-Marker Laboratory, 2014).

Chez le chat, des mutations sur le gène *ADAMTS2* ont été suspectées d'après une étude réalisée sur un chat Himalayen présentant une asthénie cutanée, à une époque où les analyses génétiques étaient bien moins disponibles qu'aujourd'hui : l'étude biochimique détaillée avait montré que l'animal présentait dans ses tissus cutanés une quantité de procollagène bien plus importante que les chats sains, avec un défaut suspecté de l'enzyme *ADAMTS2* (le procollagène présent dans la peau des chats affectés pouvait être converti en collagène au contact d'extraits de peau de chats sains, mais l'activité de l'enzyme *ADAMTS2* chez les chats sains n'était pas inhibée au contact d'extraits de peau de chats atteints de dermatosparaxie) (Counts *et al.*, 1980).

*b. Altération de la maturation post traductionnelle des résidus proline des chaînes  $\alpha$*

La maladie de HERDA est due à une mutation faux-sens c.115G>A touchant le gène d'une peptidyl-propyl cis-trans isomérase (PPIB) appelée « cyclophiline B », situé sur le bras long du chromosome équin 1 (ECA 1) : cette mutation entraîne la mise en place d'une arginine à la place d'une glycine, affectant le domaine N-terminal de la protéine (Tryon *et al.*, 2007).

L'enzyme PPIB fait partie de la famille des peptidyl-prolyl isomérases (PPI) : ces protéines présentent un domaine actif conservé ainsi que des domaines N- et C-terminaux spécifiques d'une PPI. Les PPI sont impliquées dans le repliement des protéines. Plus spécifiquement, la PPIB catalyse la formation de la triple hélice de procollagène dans le réticulum endoplasmique rugueux en participant à son repliement, en coaction avec d'autres protéines impliquées dans la synthèse du collagène. La protéine mutée présente une structure légèrement altérée : cela perturbe son interaction avec d'autres protéines, notamment la formation du complexe Cyclophiline B/prolyl 3-hydroxylase/protéines associées au cartilage qui catalyse normalement la réaction de 3-hydroxylation des résidus prolines des chaînes de procollagène, étape nécessaire à la formation de la triple hélice (Bächinger *et al.*, 1993 ; Ishikawa *et al.*, 2012).

Par ailleurs, la PPIB contribue à la surveillance immunitaire globale par leurs interactions aux cyclosporines A et leur participation à la régulation de la fixation des lymphocytes T aux sites inflammatoires. En 2013, Borges décrivait 2 cas de Quarter Horses atteints de HERDA et ayant présenté des carcinomes des cellules squameuses sur des plaies de longue date ne cicatrisant pas, associés à des métastases pulmonaires (Borges *et al.*, 2013). L'auteur avançait alors l'hypothèse que l'association de la baisse de surveillance immunitaire, de l'inflammation chronique, de l'exposition aux UVs et de la production de

collagène dermique anormal avait pu engendrer les tumeurs observées. Les chevaux atteints de HERDA pourraient donc être plus susceptibles de développer certaines formes de cancers.

La maladie de HERDA se transmet suivant un mode autosomique récessif : les chevaux touchés présentent deux copies mutées du gène *PPIB* (Tryon *et al.*, 2007). Cette mutation n'a encore été décrite ni chez l'homme, ni chez d'éventuels modèles animaux murins.

A l'histologie, les fibres de collagène sont disposées de façon plus aléatoire chez les chevaux atteints de HERDA, paraissent plus fines, raccourcies et globalement désorganisées (White *et al.*, 2004). Une « séparation zonale dermique » (*cf.* partie II. D. 1. A. ii.) est parfois visible au niveau des lésions (Brounts *et al.*, 2001 ; White *et al.*, 2004 ; Tryon *et al.*, 2007).

Cliniquement, les chevaux atteints présentent une peau lâche, hyperextensible et fragile par endroits, où se forment couramment des plaies spontanées qui cicatrisent difficilement. Les articulations peuvent être hyperlaxes et la cornée peut présenter des anomalies (fragilité se manifestant par des ulcères, opacification) (White *et al.*, 2004 ; Borges *et al.*, 2005). Il est difficile de déterminer si les problèmes de cicatrisation sont dus directement à des anomalies dans le processus de cicatrisation ou à une fragilité du derme conduisant à de nouvelles plaies lors de nouveaux traumatismes aux mêmes endroits que ceux où s'étaient formées les plaies précédentes. Par ailleurs, le caractère focal de la fragilité du derme, associée à une cicatrisation pouvant être normale par endroits et défectueuse à d'autres endroits est mal expliquée et pose question.

La maladie de HERDA a émergé à la fin des années 1990 et l'augmentation progressive des cas dans les populations de Quarter Horses, en particulier les chevaux dressés pour le Cutting (discipline équestre sportive consistant à séparer des bovins du reste du troupeau), peut laisser penser que cette maladie a été sélectionnée. En effet, les chevaux de Cutting sont sélectionnés sur leur rapidité, leur agilité et leur rapport au troupeau, et une hétérozygotie pourrait entraîner une souplesse accrue des articulations rendant les chevaux plus habiles dans leurs changements de direction ce qui favoriserait leur sélection pour la reproduction. Aujourd'hui, on estime que 3,5% des Quarter Horses sont porteurs de la mutation (Tryon *et al.*, 2007). Des liens de consanguinité évidents dans les pedigrees des chevaux atteints permettent de remonter à un étalon, Poco Bueno, présent dans le pedigree de près de la moitié des Quarter Horses actuellement vivants (Rashmir-Raven, 2013).

Plusieurs tests génétiques réalisés à partir de crins ou de sang et détectant la mutation délétère sont aujourd'hui disponibles sur le marché (VETERINARY GENETICS LABORATORY, 2022 ; GENIMAL, 2022).

A noter cependant que ce que l'on désigne comme la « Maladie de HERDA » pourrait aussi être un syndrome avec plusieurs origines génétiques différentes possibles conduisant aux mêmes symptômes. En effet, un cheval présentant les symptômes caractéristiques de cette maladie s'est révélé être homozygote sain au test génétique, ne présentant aucune mutation au niveau du gène de la cyclophiline B (Rüfenacht *et al.*, 2010).

c. *Altération de la maturation post traductionnelle des résidus lysine des chaînes  $\alpha$*

Chez le poulain atteint de WFFS, les deux copies du gène codant pour l'enzyme PLOD1 (procollagène-lysine,2-oxoglutarate 5-dioxygénase 1) sont mutées : le gène présente une mutation de substitution (c.2032G > A) engendrant le remplacement d'une glycine par une arginine (p.Gly678Arg). Cette maladie est autosomique récessive (Monthoux *et al.*, 2015). L'enzyme PLOD1, présente dans le réticulum endoplasmique des fibroblastes, joue un rôle majeur dans les modifications post-traductionnelles du collagène en hydroxylant certaines lysines des chaînes  $\alpha$  du collagène. Les lysines ainsi hydroxylées participent à la résistance à la traction, à la stabilité mécanique et à la formation des fibrilles de collagène (Monthoux *et al.*, 2015).

Les poulains touchés présentent une fragilité cutanée hétérogène : seules certaines zones sont touchées. La peau se décolle des tissus sous-jacents et se déchire facilement. Ces poulains peuvent par ailleurs présenter de l'emphysème sous-cutané et des anomalies articulaires (hyperextension des membres observées chez un poulain nouveau-né présentant les symptômes de la maladie mais non testé) (Witzig *et al.*, 1984 ; Monthoux *et al.*, 2015). Les symptômes apparaissent dès la naissance ou dans les jours à semaines qui suivent (Witzig *et al.*, 1984 ; Marshall *et al.*, 2011 ; Monthoux *et al.*, 2015).

Chez l'homme, plus de 20 mutations du gène *PLOD1* ont été mises en évidence et reliées au sous-type 8 du SED, dit « cyphoscoliotique ». Chez ces patients, les symptômes apparaissent dès la naissance et se caractérisent par une hyperextensibilité cutanée, une hypotonie musculaire, une laxité articulaire, une atteinte des yeux et des vaisseaux, une scoliose (figure 57) ainsi qu'une rupture prématurée des membranes fœtales. L'espérance de vie de ces individus peut être normale mais les patients restent à risque d'une rupture spontanée des artères de taille moyenne (Yeowell et Walker, 2000 ; Malfait *et al.*, 2017).

**Figure 57 : Déformation du rachis chez une patiente atteinte du SED cyphoscoliotique (Brunk *et al.*, 2004).**



Chez les souris inactivées pour le gène *PLOD1*, on observe une flaccidité globale, des anomalies de la démarche et des ruptures aortiques spontanées entraînant la mort des animaux. A l'analyse histologique, le collagène dermique et aortique présente des anomalies structurales avec une augmentation du diamètre des fibrilles, des contours fibrillaires irréguliers et une section longitudinale variable entre les fibres et au sein d'une même fibre (Takaluoma *et al.*, 2007).

Une étude menée aux Etats-Unis et en Europe sur le taux de portage de l'allèle muté a révélé un taux de prévalence de 4,9% chez des chevaux de 21 races différentes. La plupart des races touchées sont des races de chevaux à sang-chaud. Certaines races présentent un taux de prévalence élevée (le taux de portage chez les Hanovriens et Danois à sang chaud atteint 17%). L'origine de l'allèle muté reste jusqu'à ce jour inconnue. Une origine du pur-sang arabe a longtemps été supposée mais démentie par cette même étude où tous les pur-sangs arabes testés étaient homozygotes pour l'allèle de référence (Reiter *et al.*, 2020).

Un test génétique réalisable sur les poils et détectant l'allèle muté est disponible sur le marché depuis 2013, pour un prix habituellement compris entre 40 et 50 euros (Winand, 2012).

### 3. Dépôt de collagène dans la MEC

La protéine TNXB (*Cf.* partie II.C.2.) est impliquée dans la régulation du dépôt du collagène par les fibroblastes. Chez les souris *TNXB*<sup>-/-</sup>, la structure histologique de la peau est normale avec des fibres de collagène de forme et de taille normale mais la densité de collagène apparaît diminuée. Les fibroblastes *TNXB*<sup>-/-</sup>, en culture ne parviennent pas à déposer correctement le collagène I dans la MEC. Par ailleurs, les souris *TNXB*<sup>-/-</sup>, ont une peau hyperextensible qui présente une résistance à la traction très diminuée (Mao *et al.*, 2002).

Chez les patients humains, la forme de SED dite « classique-like » (sous-type 2 de SED) est une forme autosomique récessive due à une mutation des deux copies du gène *TNXB*. Ces patients présentent une déficience totale en ténascine XB (Schalkwijk *et al.*, 2001 ; Malfait *et al.*, 2017). Les symptômes liés à cette forme sont une hyperextensibilité cutanée, des douleurs osseuses et articulaires ainsi qu'une hypermobilité articulaire (Kaufman et Butler, 2016). Cependant, quelques cas de SED de sous-type 2 sont dus à des mutations non-sens du gène, la protéine étant présente mais non fonctionnelle (Pénisson-Besnier *et al.*, 2013 ; Kaufman et Butler, 2016).

Chez le chien, une hétérozygotie composite avec deux mutations non-sens différentes du gène *TNXB* (c.2012G>A et 2900G>A) a été mise en évidence, engendrant dans un cas la substitution d'une sérine en une asparagine (Ser671Asn), dans un autre une glycine en une asparagine (Gly967Asp). On ne sait pas encore si ces substitutions affectent le repliement de la protéine ou sa fonction. Ce chien présentait à l'examen clinique une hyperextensibilité associée à une fragilité cutanée sévère datant de son plus jeune âge. Compte-tenu que chez l'humain des substitutions non-sens peuvent être à l'origine de SED, il est probable que ces symptômes soient directement liés aux mutations constatées. La mutation c.2012G>A a été mise en évidence chez le Caniche et le Chihuahua, races chez qui l'apparition de nouveaux cas de SED doit être particulièrement surveillée (Bauer *et al.*, 2019b).

À ce jour, aucune mutation du gène *TNXB* n'a été mise en évidence dans d'autres espèces domestiques.

#### 4. Biosynthèse des protéoglycanes

Si la plupart des formes de SED sont dues à des anomalies de la synthèse ou de la maturation du collagène, certaines formes sont dues à des défauts des protéoglycanes, composants majeurs de la matrice extra-cellulaire. Cela a été mis en évidence chez des patients présentant des symptômes évocateurs de SED mais chez qui le collagène était normal (Kresse *et al.*, 1987 ; Fushimi *et al.*, 1989). De même, certains bovins et chevaux présentent un collagène normal et des protéoglycanes anormaux engendrant des symptômes du SED.

##### a. Altération de la biosynthèse de la protéine centrale

Le dermatane sulfate est le glucosaminoglycane le plus abondant du derme. Un défaut de protéoglycanes à dermatane-sulfate (aussi appelés « épiphycanes ») a été mis en évidence chez une vache qui présentait un syndrome SED-like : cette vache présentait une hyperextensibilité et une fragilité cutanée ainsi qu'un retard de cicatrisation. L'analyse moléculaire du derme n'avait par ailleurs montré aucune anomalie de taille ou d'organisation du collagène. Cependant, la recherche de protéoglycanes à dermatane-sulfate dans le derme de l'animal malade s'était révélée négative. Le gène codant pour la protéine centrale a alors été étudié. Ce gène, situé sur le chromosome 5, a depuis été baptisé *EPYC* (pour « *epiphycan coding gene* »). Une mutation faux-sens par substitution sur une seule copie du gène *EPYC* a ainsi été mise en évidence, conduisant à la substitution d'une asparagine par une sérine au niveau de la séquence peptidique du site d'attachement du glycosaminoglycane dermatane-sulfate. Cette séquence peptidique est très conservée et hautement homologue chez différentes espèces, notamment les vaches, les humains et les rats, et la chaîne de glycosaminoglycane dermatane-sulfate pourrait ne pas se fixer sur le site peptidique modifié, entraînant les anomalies cutanées observées, mais cela reste une hypothèse (Tajima *et al.*, 1999).

Dans le SED humain, aucune mutation du gène *EPYC* n'a jusqu'à ce jour été mise en évidence. Des mutations du gène *EPYC* ont été mises en cause entre autres dans la maladie de *Cornea Plana* qui engendre des anomalies de courbure et des opacités cornéennes, ainsi que dans la dystrophie cornéenne postérieure amorphe caractérisée par des opacités irrégulières en forme de feuille dans le stroma postérieur de la cornée (WEIZMANN INSTITUTE OF SCIENCE, 2021).

##### b. Altération de la fixation des glycosaminoglycanes sur la protéine centrale

D'autres anomalies du protéoglycane à dermatane-sulfate sont responsables du sous-type 10 de SED, dit « spondylodysplasique » (anciennement type V, dit « progéroïde »), caractérisé par un retard de développement, un nanisme, une disproportion craniofaciale, de l'ostéopénie, une cicatrisation de déficiente, des articulations hypermobiles, des muscles hypotoniques ainsi qu'une peau lâche et élastique (Okajima *et al.*, 1999). La  $\beta$ 1,4-galactosyltransferase 7 (*B4GALT7*), une des enzymes à l'origine de la synthèse de la liaison tétrasaccharidique liant la chaîne polyosidique à la protéine centrale, est déficiente. La protéine mutante ainsi

formée ne porte pas de chaîne dermatane-sulfate et est anormalement thermo-labile (Kresse *et al.*, 1987 ; Malfait *et al.*, 2017).

Chez le cheval Frison, une mutation sur le gène codant pour cette même enzyme a été mise en évidence chez des individus présentant un nanisme héréditaire. Il s'agit d'une mutation faux-sens par substitution nucléotidique au niveau du gène codant pour la B4GALT7, sur le chromosome équin 14 (ECA14 : G.4535550C > T). Cette mutation est à l'origine de la substitution d'un codon arginine très conservé chez de nombreux vertébrés (XM\_014730464.1 : c.50 G > A) (Leegwater *et al.*, 2016). Ces animaux présentent des membres courts, des côtes saillantes vers l'extérieur au niveau de la jonction ostéochondrale ainsi qu'une hyperextension des membres du fait du relâchement des tendons fléchisseurs (figure 58). À noter que l'hyperextensibilité cutanée observée chez les patients atteints de SED spondylodysplasique n'a jamais été décrite chez les Frisons atteints de nanisme. D'un point de vue histologique, ces animaux présentent des colonnes de chondrocytes désorganisées au niveau des plaques de croissance.

**Figure 58 : Nanisme chez le Frison. À gauche : Femelle Frison atteinte de nanisme (premier plan). À droite : *Pectum excavatum* (Leegwater *et al.*, 2016).**



*c. Modification de l'expression de gènes codant pour des éléments de la MEC et des facteurs de croissance chez les chevaux atteints de DSLD*

Comme dans le cas du nanisme du Frison, l'étiopathogénie de la DSLD peut être mise en parallèle avec celle du SED spondylodysplasique mais uniquement sur la base de l'observation des défauts de patterns de glycosylation des protéoglycanes chez les animaux malades. En effet, chez les patients souffrant de cette forme de SED, les fibroblastes avec le gène *BGALT7* muté sécrètent une décorine de poids moléculaire plus élevé que la décorine normale et qui migre plus lentement dans les tissus. Par ailleurs, les décorines modifiées présentent des modifications de leur profil de glycosylation (Kim *et al.*, 2010). Chez les chevaux atteints de DSLD la décorine présente aussi un pattern de glycosylation aberrant suggérant une origine génétique pour cette maladie (Kim *et al.*, 2010).

Si aucune mutation génétique précise n'a jusqu'à ce jour été mise en évidence, l'étude du transcriptome des chevaux atteints de DSLD a permis de mettre en évidence une modification de l'expression d'un certain nombre de gènes chez les chevaux atteints, gènes codant principalement pour des protéoglycanes, des facteurs de croissance et molécules-

signal ainsi que des constituants de la MEC. L'augmentation de l'expression du gène codant pour le facteur chondrogène, ostéogène et ténogène BMP2 concorde avec les observations histochimiques précédentes qui révélaient une augmentation de BMP2 dans les fibroblastes des structures tendino-ligamenteuses lésées. Chez l'humain, la dérégulation de l'expression des gènes *BMPs* est connue pour engendrer des anomalies de synthèse et de dépôt de protéoglycanes dans les tissus. En parallèle a été mise en évidence une diminution de l'expression du gène *TSK* (pour « tsukuchi »), régulant d'autres gènes impliqués dans la différenciation terminale des chondrocytes (en particulier le gène *CTGF*, pour « *Connective Tissue Growth Factor* »). La sous-expression de *TSK* pourrait contribuer à la présence anormale des ilots de cartilage dans les tendons et ligaments lésés. Une sous-expression de facteurs chondrogènes qui pourrait contribuer à la diminution de l'expression de gènes codant pour les protéines centrales des protéoglycanes a aussi été mise en évidence. Par ailleurs, de nombreux gènes codant pour les chaînes  $\alpha$  de nombreux types de collagènes se révèlent sous-exprimés : cela témoigne d'anomalies du métabolisme du collagène et pourrait expliquer les défauts d'organisation du collagène observé (Plaas *et al.*, 2011 ; Haythorn *et al.*, 2020).

Ces dérégulations multiples confirment que la DSLD est une maladie systémique caractérisée par des perturbations complexe du métabolisme de nombreux éléments de la MEC, avec en premier plan des anomalies touchant les protéoglycanes et le collagène (Haythorn *et al.*, 2020).





# Conclusion

Des traits communs aux différentes échelles (phénotypique, histologique et génétique) apparaissent entre les patients humains atteints de SED et les animaux modèles de SED. En particulier, la mise en évidence de mutations génétiques communes justifie le parallèle entre SED humain et SED animal. Les différentes maladies, associées à leurs mutations génétiques causales ainsi que les anomalies histologiques et cliniques décrites sont résumées dans le tableau 4 ci-dessous.

**Tableau 5 : Tableau résumant les mutations génétiques et maladies décrites causant des syndromes SED-like chez les animaux, avec les symptômes et anomalies observées dans les différents cas.**

Gène portant la mutation délétère	Protéines/éléments de la MEC altérés	Sous-type de SED humain	Maladie animale modèle de SED	Espèces touchées	Mode de transmission	Anomalies histologiques observées	Symptômes majeurs observés
<i>PPIB</i>	Cyclophiline B	Non connu chez l'homme	Asthénie cutanée régionale héréditaire équine	Cheval	AR	Diamètre des fibres de collagène dermique variable et séparations zonales dermiques, Désorganisation des fibres de collagène cornéen, Diminution de la résistance à la traction des structures tendino-ligamenteuses	Hyperextensibilité cutanée multifocale, Hyperlaxité ligamentaire, Séromes sous-cutanées, Ulcères cornées
<i>PLOD1</i>	Lysyl-hydroxylase 1	SED cyphoscoliotique (sous-type 8)	Syndrome du Poulain fragile	Cheval	AR	Diminution de la densité de collagène cutané	Diminution régionale de l'épaisseur cutanée, Extrême fragilité cutanée, Hyperextension des membres
Non connu	Protéoglycanes	SED spondylodysplasique (sous-type 10)	Desmrite dégénérative du ligament suspenseur	Cheval	Non connu	Dépôts de protéoglycanes dans les vaisseaux cardiaques, entre les fibres de collagène des ligaments et tendons. Prolifération cellulaire focale de chondrocytes et ténocytes dans les ligaments et tendons	Boiterie pouvant apparaître sur les quatre membres. Hyperextension du boulet
<i>B4GALT7</i>	Galactosyltransférase 1	SED spondylodysplasique (sous-type 10)	Nanisme du frison	Cheval	AR	Colonnes de chondrocytes épaissies au niveau des plaques de croissance	Membres raccourcis, <i>Pectum excavatum</i> , Hyperextension du boulet
<i>EPYC</i>	Protéine-cœur de l'épiphyse	Non connu chez l'homme	Non définie	Vache	Non connue	Non connues	Hyperextensibilité et fragilité cutanées
<i>ADAMTS2</i>	N-procollagène-1-peptidase	SED dermatosparaxique (sous-type 7)	Non définie	Vache Mouton Chien Chat (suspecté)	AR	Variabilité anormale de la taille et de l'orientation des fibres de collagène cutané	Hyperélasticité, décollements et ruptures cutanées spontanées
<i>COL5A1</i> <i>COL5A2</i>	Chaînes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ du collagène de type V	SED classique (sous-type 1)	Non définie	Vache Chien Chat	AD	Variabilité anormale du diamètre des fibres de collagène, Œdème interstitiel au niveau des lésions de décollement cutané	Hyperextensibilité, décollements et fragilité cutanées, Hyperextension carpal
<i>TNXB</i>	Ténascine XB	SED classique-like (sous-type 2)	Non définie	Chien	AR	Non connues	Hyperextensibilité et fragilité cutanées

Le nombre de cas décrits de SED reste faible chez les carnivores domestiques, certainement en raison de la méconnaissance de cette maladie par les cliniciens et la gravité parfois seulement relative des symptômes, ce qui ne justifie pas une prise en charge complexe ni un séquençage génétique en vue de rechercher une mutation délétère potentiellement transmissible. Dans le cadre de certains animaux de rente, ces maladies sont au contraire prises très au sérieux. En effet, la propagation très rapide des mutations délétères en raison

de la consanguinité peut avoir des conséquences économiques néfastes. C'est le cas des moutons de race White Dorper en Nouvelle-Zélande dont la population était porteuse à hauteur de plus de 15% en 2012 d'un allèle délétère responsable de dermatosparaxie et pour lesquels un plan gouvernemental a été mis en place afin d'enrayer une potentielle catastrophe économique. De même, dans l'espèce équine, des maladies comparables au SED font l'objet de dépistages intensifs en raison de la prévalence élevée des mutations délétères dans certaines races, mutations entraînant des symptômes très invalidants à court terme (syndrome du poulain fragile) ou à moyen ou long terme (HERDA, DSLD). A ce jour, des tests génétiques existent pour la maladie de HERDA, le syndrome du Poulain Fragile ainsi que la dermatosparaxie touchant les moutons de race White-Dorper. Par ailleurs, la maladie de HERDA fait l'objet de recherches particulières, en vue d'en détailler les mécanismes physiopathologiques, les animaux atteints étant des modèles d'intérêt pour comprendre certains aspects du SED chez l'homme.

# Liste des références bibliographiques

---

- ANDERSON J.H., BROWN R.E. (1978) Cutaneous asthenia in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 173(6), 742-743
- ASZÓDI A., LEGATE K.R., NAKCHBANDI I., FÄSSLER R. (2006) What mouse mutants teach us about extracellular matrix function. *Annu Rev Cell Dev Biol* 22, 591-621
- BÄCHINGER H.P., MORRIS N.P., DAVIS J.M. (1993) Thermal stability and folding of the collagen triple helix and the effects of mutations in osteogenesis imperfecta on the triple helix of type I collagen. *Am J Med Genet* 45(2), 152-162
- BADIAL P.R., OLIVEIRA-FILHO J.P., PANTOJA J.C.F., *et al.* (2014a) Dermatological and morphological findings in quarter horses with hereditary equine regional dermal asthenia. *Vet Dermatol* 25(6), 554
- BADIAL P.R., OLIVEIRA-FILHO J.P., WINAND N.J., BORGES A.S. (2014b) Allele frequency of hereditary equine regional dermal asthenia in American Quarter horses in Brazil determined by quantitative real-time PCR with high resolution melting analysis. *Vet J* 199(2), 306-307
- BADIAL P.R., CISNEROS-ÁLVAREZ L.E., BRANDÃO C.V.S., *et al.* (2015) Ocular dimensions, corneal thickness, and corneal curvature in quarter horses with hereditary equine regional dermal asthenia. *Vet Ophthalmol* 18(5), 385-392
- BARNETT K.C., COTTRELL B.D. (1987) Ehlers-Danlos syndrome in a dog: ocular, cutaneous and articular abnormalities. *J Small Anim Pract* 28(10), 941-946
- BARRERA R., MAÑE C., DURAN E., VIVES M.A., ZARAGOZA C. (2004) Ehlers-Danlos syndrome in a dog. *Can. Vet. J.* 45(4), 355-356
- BAUER Anina, BATEMAN J.F., LAMANDÉ S.R., *et al.* (2019a) Identification of Two Independent COL5A1 Variants in Dogs with Ehlers–Danlos Syndrome. *Genes* 10(10), 731
- BAUER A., DE LUCIA M., LEUTHARD F., JAGANNATHAN V., LEEB T. (2019b) Compound heterozygosity for TNXB genetic variants in a mixed-breed dog with Ehlers-Danlos syndrome. *Anim Genet* 50(5), 546-549
- BEIGHTON P., DE PAEPE A., STEINMANN B., TSIPOURAS P., WENSTRUP R.J. (1998) Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 77(1), 31-37
- BELL N. (2014) Gene test fights skin disease. *In Weekly Times Now*. [<https://www.weeklytimesnow.com.au/agribusiness/sheep/new-gene-test-to-help-eradicate-dermatosparaxis-in-sheep/news-story/dcf50742b0c4d166e33c35dcbc3c0a67>] (consulté le 28/02/2022).
- BELLINI M.H., CALDINI E.T.E.G., SCAPINELLI M.P., *et al.* (2009) Increased elastic microfibrils and thickening of fibroblastic nuclear lamina in canine cutaneous asthenia. *Vet. Dermatol.* 20(2), 139-143
- BENITAH N., MATOUSEK J.L., BARNES R.F., LICHTENSTEIGER C.A., CAMPBELL K.L. (2004) Diaphragmatic and perineal hernias associated with cutaneous asthenia in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 224(5), 706-709, 698
- BORGES A.S., CONCEICAO L.G., ALVES A.L.G., FABRIS V.E., PESSOA M.A. (2005) Hereditary equine regional dermal asthenia in three related Quarter horses in Brazil. *Vet Dermatol* 16(2), 125-130
- BORGES A.S., OLIVEIRA-FILHO J.P., BADIAL P.R.B., *et al.* (2013) Marjolin's Ulcer in Two Horses with Hereditary Equine Regional Dermal Asthenia. *J. Equine Vet. Sci.* 33(7), 515-522
- BOWSER J.E., ELDER S.H., PASQUALI M., *et al.* (2014) Tensile properties in collagen-rich tissues of Quarter Horses with hereditary equine regional dermal asthenia (HERDA):

- Tensile properties of tissues in hereditary equine regional dermal asthenia. *Equine Vet J* 46(2), 216-222
- BRINKMAN E.L., WEED B.C., PATNAIK S.S., *et al.* (2017) Cardiac findings in Quarter Horses with heritable equine regional dermal asthenia. *J Am Vet Med Assoc* 250(5), 538-547
- BROUNTS S.H., RASHMIR-RAVEN A.M., BLACK S.S. (2001) Zonal dermal separation: a distinctive histopathological lesion associated with hyperelastosis cutis in a Quarter Horse. *Vet Dermatol* 12(4), 219-224
- BRUNK I., STÖVER B., IKONOMIDOU C., BRINCKMANN J., NEUMANN L.M. (2004) Ehlers-Danlos syndrome type VI with cystic malformations of the meninges in a 7-year-old girl. *Eur. J. Pediatr.* 163(4-5), 214-217
- BURTON G., STENZEL D., MASON K. (2000) Cutaneous asthenia in Burmese cats: a vasculopathy? *Vet Dermatol* 11(Suppl.1), 14-40
- CARTY C.I., LEE A.M., WIENANDT N.A.E., *et al.* (2016) Dermatosparaxis in two Limousin calves. *Ir Vet J* 69, 15
- CENTRE DE RÉFÉRENCE MOC / FILIÈRE OSCAR (2020) Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Syndromes d'Ehlers-Danlos Non Vasculaires. [[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/oscar\\_pnds\\_sed\\_nv\\_vdef\\_2020jlv2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/oscar_pnds_sed_nv_vdef_2020jlv2.pdf)] (consulté le 12/05/2022).
- CHERY D.R., HAN B., ZHOU Y., *et al.* (2021) Decorin regulates cartilage pericellular matrix micromechanobiology. *Matrix Biology* 96, 1-17
- COLIGE A., SIERON A.L., LI S.W., *et al.* (1999) 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* 65(2), 308-317
- COUNTS D.F., BYERS P.H., HOLBROOK K.A., HEGREBERG G.A. (1980) Dermatosparaxis in a Himalayan cat: I. Biochemical studies of dermal collagen. *J Invest Dermatol* 74(2), 96-99
- DANIELSON K.G., BARIBAULT H., HOLMES D.F., *et al.* (1997) Targeted disruption of decorin leads to abnormal collagen fibril morphology and skin fragility. *J Cell Biol* 136(3), 729-743
- DELVOYE P., NUSGENS B., LAPIÈRE C.M. (1983) The capacity of retracting a collagen matrix is lost by dermatosparactic skin fibroblasts. *J Invest Dermatol* 81(3), 267-270
- DELVOYE P., MAUCH C., KRIEG T., LAPIERE C.M. (1986) Contraction of collagen lattices by fibroblasts from patients and animals with heritable disorders of connective tissue. *Br J Dermatol* 115(2), 139-146
- DOKUZEYLÜL B., ALTUN E.D., ÖZDOĞAN T.H., *et al.* (2013) Cutaneous asthenia (Ehlers-Danlos syndrome) in a cat. *Turkish J. Vet. Anim. Sci.* 37, 247-249
- DRAKE R.L., VOGL A.W., MITCHELL A.H.G., DUPARC F., DUPARC J. (2020) Gray's Anatomie - Le Manuel pour les étudiants. Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson
- DUCATELLE R., HOORENS J., CHARLIER G., CORNELISSEN F., CALUS A. (1987) A morphometric classification of dermatosparaxis in the dog and cat. *Vlaams Diergeneeskd Tijdschr* 56(2), 107-117
- ESSER M., NIEDERACHER V. (1999) Über die selten auftretende Dermatosparaxie (Ehlers-Danlos-Syndrom) bei einem Fohlen- ein Fallbericht. *Pferdeheilkunde* 15, 434-436
- EURELL J.A., FRAPPIER B.L. (2006) Dellmann's Textbook of Veterinary Histology 6th Edition, Oxford, Blackwell
- FABBROCINI G., ANNUNZIATA M.C., D'ARCO V., *et al.* (2010) Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract*, 893080
- FERNANDES R.J., HIROHATA S., ENGLE J.M., *et al.* (2001) Procollagen II Amino Propeptide Processing by ADAMTS-3. *J. Biol. Chem.* 276(34), 31502-31509
- FICHARD A., CHANUT-DELALANDE H., RUGGIERO F. (2003) Le syndrome d'Ehlers-Danlos: l'architecture matricielle en question. *Med Sci (Paris)* 19(4), 443-452
- FJØLSTAD M., HELLE O. (1974) A hereditary dysplasia of collagen tissues in sheep. *J. Pathol.* 112(3), 183-188
- FREEMAN L.J., HEGREBERG G.A., ROBINETTE J.D. (1987) Ehlers-Danlos syndrome in dogs and cats. *Semin Vet Med Surg Small Anim* 2(3), 221-227

- FREEMAN L.J., HEGREBERG G.A., ROBINETTE J.D., KIMBRELL J.T. (1989) Biomechanical Properties of Skin and Wounds in Ehlers-Danlos Syndrome. *Vet Surgery* 18(2), 97-102
- FUSHIMI H., KAMEYAMA M., SHINKAI H. (1989) Deficiency of the core proteins of dermatan sulphate proteoglycans in a variant form of Ehlers-Danlos syndrome. *J Intern Med* 226(6), 409-416
- GENIMAL (2022) Test ADN HERDA GENIMAL. In *Genimal Biotechnologies*. [<https://www.genimal.com/dna-tests/horse/herda-hereditary-equine-regional-dermal-asthenia/>] (consulté le 21/10/2021).
- GIBSON K.T., STEEL C.M. (2002) Conditions of the suspensory ligament causing lameness in horses. *Equine Vet. Educ.* 14(1), 39-50
- GRADY J.G., ELDER S.H., RYAN P.L., SWIDERSKI C.E., RASHMIR-RAVEN A.M. (2009) Biomechanical and molecular characteristics of hereditary equine regional dermal asthenia in Quarter Horses: Molecular characteristics of HERDA. *Vet. Dermatol.* 20(5-6), 591-599
- GROSS T.L., IHRKE P.J., WALDER E.J., AFFOLTER V.K. (2008) *Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis*, 2<sup>nd</sup> Edition, Oxford, Blackwell
- HALPER J., KIM B., KHAN A., YOON J., MUELLER P. (2006) Degenerative suspensory ligament desmitis as a systemic disorder characterized by proteoglycan accumulation. *BMC Vet Res* 2(1), 12
- HAMONET C. (2013) Maladie ou syndrome d'Ehlers-Danlos : une entité clinique, d'origine génétique, mal connue, dont la rareté doit être remise en question. In *Le site du Professeur Claude Hamonet - Article : Le syndrome d'Ehlers-Danlos*. [[http://claud.hamonet.free.fr/fr/art\\_sed.htm](http://claud.hamonet.free.fr/fr/art_sed.htm)] (consulté le 15/02/2022).
- HANSEN N., FOSTER S.F., BURROWS A.K., MACKIE J., MALIK R. (2015) Cutaneous asthenia (Ehlers–Danlos-like syndrome) of Burmese cats. *J. Feline Med. Surg.* 17(11), 954-963
- HANSET R., ANSAY M. (1967) Dermatosparaxie (peau déchirée) chez le veau : un défaut général du tissu conjonctif, de nature héréditaire. *Ann Med Vet* . 7, 451-470
- HANSET R., LAPIERE C.M. (1974) Inheritance of dermatosparaxis in the calf. A genetic defect of connective tissues. *J Hered* 65(6), 356-358
- HARDY M.H., FISHER K.R., VRABLIC O.E., *et al.* (1988a) An inherited connective tissue disease in the horse. *Lab Invest* 59(2), 253-262
- HARDY M.H., FISHER K.R., VRABLIC O.E., *et al.* (1988b) An inherited connective tissue disease in the horse. *Lab Invest* 59(2), 253-262
- HAYTHORN A., YOUNG M., STANTON J., *et al.* (2020) Differential gene expression in skin RNA of horses affected with degenerative suspensory ligament desmitis. *J Orthop Surg Res* 15(1), 460
- HEGREBERG G.A., PADGETT G.A., OTT R.L., HENSON J.B. (1970) A Heritable Connective Tissue Disease of Dogs and Mink Resembling Ehlers-Danlos Syndrome of Man I. Skin Tensile Strength Properties. *J. Invest. Dermatol.* 54(5), 377-380
- HILDEBRAND A., ROMARÍS M., RASMUSSEN L.M., *et al.* (1994) Interaction of the small interstitial proteoglycans biglycan, decorin and fibromodulin with transforming growth factor beta. *Biochem J* 302 ( Pt 2), 527-534
- HOLM D.E., VAN WILPE E., HARPER C.K., DUNCAN N.M. (2008) The occurrence of dermatosparaxis in a commercial Drakensberger cattle herd in South Africa. *J S Afr Vet Assoc* 79(1), 19-24
- ISHIKAWA Y., VRANKA J.A., BOUDKO S.P., *et al.* (2012) Mutation in Cyclophilin B That Causes Hyperelastosis Cutis in American Quarter Horse Does Not Affect Peptidylprolyl cis-trans Isomerase Activity but Shows Altered Cyclophilin B-Protein Interactions and Affects Collagen Folding. *J. Biol. Chem.* 287(26), 22253-22265
- JACINTO J.G.P., HÄFLIGER I.M., VEIGA I.M.B., *et al.* (2020) A Heterozygous Missense Variant in the COL5A2 in Holstein Cattle Resembling the Classical Ehlers–Danlos Syndrome. *Animals* 10(11), 2002

- JAFFEY J.A., BULLOCK G., TEPLIN E., *et al.* (2019) A homozygous ADAMTS2 nonsense mutation in a Doberman Pinscher dog with Ehlers Danlos syndrome and extreme skin fragility. *Anim Genet* 50(5), 543-545
- JASPARD E. (2017) Les types de collagène. In *Les types de collagène*. [<http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/TexteTD/7ModuleS6BG3/2Exo18/1ExoCollagene.htm>] (consulté le 20/09/2021).
- JAYASEKARA M.U., LEIPOLD H.W., PHILLIPS R. (2010) Ehlers-Danlos Syndrome in cattle. *Z. Tierz. Zuchtungsbio.* 96(1-4), 100-107
- KADLER K.E., BALDOCK C., BELLA J., BOOT-HANDFORD R.P. (2007) Collagens at a glance. *J. Cell Sci.* 120(12), 1955-1958
- KADLER K.E., HILL A., CANTY-LAIRD E.G. (2008) Collagen fibrillogenesis: fibronectin, integrins, and minor collagens as organizers and nucleators. *Curr Opin Cell Biol* 20(5-24), 495-501
- KAUFMAN C.S., BUTLER M.G. (2016) Mutation in TNXB gene causes moderate to severe Ehlers-Danlos syndrome. *World J Med Genet* 6(2), 17-21
- KELLY J. (2012) Dermatosparaxis in a white Dorper flock. In *Flockandherd.Net*. [<http://www.flockandherd.net.au/sheep/reader/dermatosparaxis.html>] (consulté le 28/02/2022).
- KIM B., YOON J.H., ZHANG J., ERIC MUELLER P.O., HALPER J. (2010) Glycan profiling of a defect in decorin glycosylation in equine systemic proteoglycan accumulation, a potential model of progeroid form of Ehlers-Danlos syndrome. *Arch. Biochem. Biophys.* 501(2), 221-231
- KRESSE H., ROSTHØJ S., QUENTIN E., *et al.* (1987) Glycosaminoglycan-free small proteoglycan core protein is secreted by fibroblasts from a patient with a syndrome resembling progeroid. *Am J Hum Genet* 41(3), 436-453
- LAPIÈRE C.M., LENAERS A., KOHN L.D. (1971) Procollagen peptidase: an enzyme excising the coordination peptides of procollagen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 68(12), 3054-3058
- LAU (1997) Dermatosparaxis in buffalo : a case report. *Buffalo Bull.* 16(2), 46
- LEEGWATER P.A., VOS-LOOHUIS M., DUCRO B.J., *et al.* (2016) Dwarfism with joint laxity in Friesian horses is associated with a splice site mutation in B4GALT7. *BMC Genomics* 17(1), 839
- LERNER D., MCCRACKEN M. (1978) Hyperelastosis cutis in 2 horses. *J. Equine Vet. Sci.* 2, 350-352
- LEVINE M., ADLER J. (2011) Acute diaphragmatic rupture in a patient with Ehlers-Danlos syndrome. *J Emerg Med* 41(4), 366-368
- LINCOLN UNIVERSITY GENE-MARKER LABORATORY (2014) Dermatosparaxis Gene Test. [<https://research.lincoln.ac.nz>] (consulté le 21/10/2021)
- LIOT S., AUBERT A., HERVIEU V., *et al.* (2020) Loss of Tenascin-X expression during tumor progression: A new pan-cancer marker. *Matrix Biol. Plus* 6-7, 100021
- LODISH H., BERK A., ZIPURSKY S.L., *et al.* (2000) Molecular cell biology, 4<sup>th</sup> Edition, New York. W. H. Freeman
- LUO W., SANDY J., TRELLA K., *et al.* (2016) Degenerative Suspensory Ligament Desmitis (DSLSD) in Peruvian Paso Horses Is Characterized by Altered Expression of TGFβ Signaling Components in Adipose-Derived Stromal Fibroblasts. *PLoS One* 11(11), e0167069
- MALFAIT F., FRANCOMANO C., BYERS P., *et al.* (2017) The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am. J. Med. Genet.* 175(1), 8-26
- MALFAIT F., CASTORI M., FRANCOMANO C.A., *et al.* (2020) The Ehlers-Danlos syndromes. *Nat Rev Dis Primers* 6(1), 64
- MAO J.R., TAYLOR G., DEAN W.B., *et al.* (2002) Tenascin-X deficiency mimics Ehlers-Danlos syndrome in mice through alteration of collagen deposition. *Nat Genet* 30(4), 421-425
- MARSHALL V., SECOMBE C., NICHOLLS P. (2011) Cutaneous asthenia in a Warmblood foal. *Aust. Vet. J.* 89(3), 77-81
- MATTHEWS B.R., LEWIS G.T. (1990) Ehlers-Danlos syndrome in a dog. *Can Vet J* 31(5), 389-390

- MCELROY A., RASHMIR A., MANFREDI J., *et al.* (2019) Evaluation of the Structure of Myodural Bridges in an Equine Model of Ehlers-Danlos Syndromes. *Sci Rep* 9(1), 9978
- MCELROY A., KLINGE P.M., SLEDGE D., *et al.* (2021) Evaluation of the Filum Terminale in Hereditary Equine Regional Dermal Asthenia. *Vet Pathol* 58(6), 1100-1106
- MERO J.L., SCARLETT J.M. (2005) Diagnostic criteria for degenerative suspensory ligament desmitis in Peruvian Paso horses. *J. Equine Vet. Sci.* 25(5), 224-228
- MICALE L., FOIADELLI T., RUSSO F., *et al.* (2021) Gonosomal Mosaicism for a Novel COL5A1 Pathogenic Variant in Classic Ehlers-Danlos Syndrome. *Genes (Basel)* 12(12), 1928
- MILLER W.W., GRIFFIN C.E., CAMPBELL K.L. (2012) Muller and Kirk's Small Animal Dermatology. 7<sup>th</sup> Edition, St Louis, Elsevier
- MOCHAL C.A., MILLER W.W., COOLEY A.J., *et al.* (2010) Ocular findings in Quarter Horses with hereditary equine regional dermal asthenia. *J Am Vet Med Assoc* 237(3), 304-310
- MONTEAGUDO L.V., FERRER L.M., CATALAN-INSA E., *et al.* (2015) Identification and three-dimensional modelling of the missense mutation in ADAMTS2 in a sheep flock with dermatosparaxis. *Vet Dermatol* 26(1), 49-e16
- MONTHOUX C., DE BROT S., JACKSON M., BLEUL U., WALTER J. (2015) Skin malformations in a neonatal foal tested homozygous positive for Warmblood Fragile Foal Syndrome. *BMC Vet Res* 11(1), 12
- MOUW J.K., OU G., WEAVER V.M. (2014) Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction. *Nat Rev Mol Cell Biol* 15(12), 771-785
- NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (2021) TNXB tenascin XB [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. *In NCBI.* [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=7148] (consulté le 20/09/2021).
- NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (2022) Gene - NCBI. *In NCBI.* [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/] (consulté le 18/02/2022).
- NUSGENS B.V., VERELLEN-DUMOULIN C., HERMANNNS-LÉ T., *et al.* (1992) Evidence for a relationship between Ehlers-Danlos type VII C in humans and bovine dermatosparaxis. *Nat Genet* 1(3), 214-217
- O'HARA P.J., READ W.K., ROMANE W.M., BRIDGES C.H. (1970) A collagenous tissue dysplasia of calves. *Lab Invest* 23(3), 307-314
- OKAJIMA T., FUKUMOTO S., FURUKAWA K., URANO T. (1999) Molecular basis for the progeroid variant of Ehlers-Danlos syndrome. Identification and characterization of two mutations in galactosyltransferase I gene. *J Biol Chem* 274(41), 28841-28844
- PACIELLO O., LAMAGNA F., LAMAGNA B., PAPPARELLA S. (2003) Ehlers-Danlos-like syndrome in 2 dogs: clinical, histologic, and ultrastructural findings. *Vet Clin Pathol* 32(1), 13-18
- PARAPIA L.A., JACKSON C. (2008) Ehlers-Danlos syndrome--a historical review. *Br J Haematol* 141(1), 32-35
- PATTERSON D.F., MINOR R.R. (1977) Hereditary fragility and hyperextensibility of the skin of cats. A defect in collagen fibrillogenesis. *Lab Invest* 37(2), 170-179
- PÉNISSON-BESNIER I., ALLAMAND V., BEURRIER P., *et al.* (2013) Compound heterozygous mutations of the TNXB gene cause primary myopathy. *Neuromuscul Disord* 23(8), 664-669
- PLAAS A., SANDY J.D., LIU H., *et al.* (2011) Biochemical identification and immunolocalization of aggrecan, ADAMTS5 and inter-alpha-trypsin-inhibitor in equine degenerative suspensory ligament desmitis: ligament degeneration and aggrecanolysis. *J. Orthop. Res.* 29(6), 900-906
- QUARTO G., D'AMORE A., VERTALDI S., *et al.* (2021) A giant inguinal hernia in a patient with Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Ital Chir* 10, S2239253X21034770
- RASCH S.N. (2017) Surgical and medical treatment of ocular disease in a dog with Ehlers-Danlos syndrome. *Clin Case Rep* 5(6), 880-886
- RASHMIR-RAVEN A. (2013) Heritable Equine Regional Dermal Asthenia. *Vet. Clin. N. Am. Equine Pract.* 29(3), 689-702



- RASHMIR-RAVEN A.M., SPIER S.J. (2015) Hereditary equine regional dermal asthenia (HERDA) in Quarter Horses: A review of clinical signs, genetics and research. *Equine Vet. Educ.* 27(11), 604-611
- REITER S., WALLNER B., BREM G., *et al.* (2020) Distribution of the Warmblood Fragile Foal Syndrome Type 1 Mutation (PLOD1 c.2032G>A) in Different Horse Breeds from Europe and the United States. *Genes (Basel)* 11(12), E1518
- RODRÍGUEZ F., HERRÁEZ P., MONTEROS A.E. de los, CALABUIG P., RODRÍGUEZ J.L. (1996) Collagen Dysplasia in a Litter of Garaffiano Shepherd Dogs. *Journal of Veterinary Medicine Series A* 43(1-10), 509-512
- RODRIGUEZ F., HERRÁEZ P., ESPINOSA DE LOS MONTEROS A., CALABUIG P., RODRÍGUEZ J.L. (1996) Collagen dysplasia in a litter of Garafiano shepherd dogs. *Zentralbl Veterinarmed A* 43(8), 509-512
- ROSS M.H., PAWLINA W. (2006) Histology, 5<sup>th</sup> Edition. Philadelphia, Pa., Lippincott Williams & Wilkins
- ROSS M.H., PAWLINA W. (2016) Histology: a text and atlas; with correlated cell and molecular biology, 7<sup>th</sup> Edition. Philadelphia, Pa., Wolters Kluwer
- RÜFENACHT S., STRAUB R., STEINMANN B., *et al.* (2010) [Swiss warmblood horse with symptoms of hereditary equine regional dermal asthenia without mutation in the cyclophylin B gene (PPIB)]. *Schweiz Arch Tierheilkd* 152(4), 188-192
- SCHALKWIJK J., ZWEERS M.C., STEIJLEN P.M., *et al.* (2001) A recessive form of the Ehlers-Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency. *N Engl J Med* 345(16), 1167-1175
- SCHEUFLER O., ANDRESEN J.R., ANDRESEN R. (2020) Surgical treatment of abdominal wall weakness and lumbar hernias in Ehlers-Danlos syndrome - Case report. *Int J Surg Case Rep* 76, 14-18
- SCHÖNHERR E., BROZAT M., BRANDAN E., BRUCKNER P., KRESSE H. (1998) Decorin core protein fragment Leu155-Val260 interacts with TGF-beta but does not compete for decorin binding to type I collagen. *Arch Biochem Biophys* 355(2), 241-248
- SD W., VK A., DL B., *et al.* (2004) Hereditary equine regional dermal asthenia (« hyperelastosis cutis ») in 50 horses: clinical, histological, immunohistological and ultrastructural findings. *Vet. Dermatol.* 15(4), 207-217
- SEQUEIRA J.L., ROCHA N.S., BANDARRA E.P., FIGUEIREDO L.M.A., EUGENIO F.R. (1999) Collagen Dysplasia (Cutaneous Asthenia) in a Cat. *Vet Pathol* 36(6), 603-606
- SINKE J.D., VAN DIJK J.E., WILLEMSE T. (1997) A case of Ehlers-Danlos-like syndrome in a rabbit with a review of the disease in other species. *Vet. Q.* 19(4), 182-185
- SOLOMONS B. (1984) Equine cutis hyperelastica. *Equine Vet. J.* 16(6), 541-542
- SPYCHER M., BAUER A., JAGANNATHAN V., *et al.* (2018) A frameshift variant in the COL5A1 gene in a cat with Ehlers-Danlos syndrome. *Anim Genet* 49(6), 641-644
- SYMOENS S., SYX D., MALFAIT F., *et al.* (2012) Comprehensive molecular analysis demonstrates type V collagen mutations in over 90% of patients with classic EDS and allows to refine diagnostic criteria. *Hum Mutat* 33(10), 1485-1493
- TAJIMA M., MIYAKE S., TAKEHANA K., *et al.* (1999) Gene Defect of Dermatan Sulfate Proteoglycan of Cattle Affected With a Variant Form of Ehlers-Danlos Syndrome. *J. Vet. Intern. Med.* 13, 202-205
- TAKALUOMA K., HYRY M., LANTTO J., *et al.* (2007) Tissue-specific Changes in the Hydroxylysine Content and Cross-links of Collagens and Alterations in Fibril Morphology in Lysyl Hydroxylase 1 Knock-out Mice. *J. Biol. Chem.* 282(9), 6588-6596
- TIEDEMANN K., OLANDER B., EKLUND E., *et al.* (2005) Regulation of the chondroitin/dermatan fine structure by transforming growth factor- $\beta$ 1 through effects on polymer-modifying enzymes. *Glycobiology* 15(12), 1277-1285
- TOKHMAFSHAN F., EL ANDALOUSI J., MURUGAPOOPATHY V., *et al.* (2019) Children with vesico-ureteric reflux have joint hypermobility and occasional TNXB sequence variants. *Can Urol Assoc* 14(4), E128-E136

- TRYON R.C., WHITE S.D., BANNASCH D.L. (2007) Homozygosity mapping approach identifies a missense mutation in equine cyclophilin B (PPIB) associated with HERDA in the American Quarter Horse. *Genomics* 90(1), 93-102
- TSCHERNOGOBOW A. (1991) Cutis Laxa, Dermatologic and Venereology Society. Mon. Hefte Prakt. Dermatol. 14, 76
- UEDA K., KAWAI T., SENOO H., *et al.* (2018) Histopathological and electron microscopic study in dogs with patellar luxation and skin hyperextensibility. *J Vet Med Sci* 80(8), 1309-1316
- URI M., VERIN R., RESSEL L., BUCKLEY L., MCEWAN N. (2015) Ehlers–Danlos Syndrome Associated with Fatal Spontaneous Vascular Rupture in a Dog. *J. Comp. Pathol.* 152(2-3), 211-216
- VENKATESAN N., MAGDALOU J., NETTER P., FOURNEL-GIGLEUX S., OUZZINE M. (2005) Stimulation de la biosynthèse des protéoglycanes : une nouvelle stratégie pour la réparation du cartilage articulaire. *Med Sci (Paris)* 21(5), 471-473
- VETERINARY GENETICS LABORATORY (2022) Genetic test for HERDA. In UCDAVIS, *Veterinary Medicine, Veterinary Genetics Laboratory*. [<https://vgl.ucdavis.edu/test/herda>] (consulté le 04/11/2021).
- WEBER F.P. (1936) The Ehlers-Danlos Syndrome. *Br. J. Dermatol. Syph.* 48, 609
- WEINGART C., HAUSSER I., KERSHAW O., KOHN B. (2014) Ehlers-Danlos-like-Syndrom bei einer Katze. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 156(11), 543-548
- WEIZMANN INSTITUTE OF SCIENCE (2021) EPYC gene - Epiphycan. In *GeneCards, The Human Gene Database*. [<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=EPYC>] (consulté le 01/11/2021).
- WHITE S.D., AFFOLTER V.K., BANNASCH D.L., *et al.* (2004) Hereditary equine regional dermal asthenia ('hyperelastosis cutis') in 50 horses: clinical, histological, immunohistological and ultrastructural findings. *Vet Dermatol* 15(4), 207-217
- WINAND N.J. (2012) Identification of the causative mutation for an inherited tissue disorder in equines. WO 2012/158711 A1
- WITZIG P., SUTER M., WILD P., *et al.* (1984) [Dermatosparaxis in a foal and a cow--a rare disease?]. *Schweiz Arch Tierheilkd* 126(11), 589-596
- XIE L., SPENCER N.D., BEADLE R.E., *et al.* (2011) Effects of athletic conditioning on horses with degenerative suspensory ligament desmitis: A preliminary report. *Vet. J.* 189(1), 49-57
- YEOWELL H.N., STEINMANN B. (1993) PLOD1-Related Kyphoscoliotic Ehlers-Danlos Syndrome. In *GeneReviews®*. Seattle (WA), University of Washington, Seattle
- YEOWELL H.N., WALKER L.C. (2000) Mutations in the lysyl hydroxylase 1 gene that result in enzyme deficiency and the clinical phenotype of Ehlers-Danlos syndrome type VI. *Mol Genet Metab* 71(1-2), 212-224
- YOUNG J. (1993) Degenerative suspensory ligament desmitis. *Hoofcare and Lameness* 61, 6-19
- YOUNG M., MOSHOOD O., ZHANG J., *et al.* (2018) Does BMP2 play a role in the pathogenesis of equine degenerative suspensory ligament desmitis? *BMC Res Notes* 11(1), 672
- ZHOU H., HICKFORD J.G.H., FANG Q. (2012) A premature stop codon in the ADAMTS2 gene is likely to be responsible for dermatosparaxis in Dorper sheep: Mutation in ovine ADAMTS2 responsible for dermatosparaxis. *Anim. Genet.* 43(4), 471-473



# LE SYNDROME EHLERS-DANLOS CHEZ L'ANIMAL : PRÉSENTATIONS CLINIQUES, DÉFAUTS HISTOLOGIQUES ET ANOMALIES GÉNÉTIQUES CONNUS DANS LES DIFFÉRENTES ESPÈCES

---

**AUTEUR : Marie CASANOVA**

## **RÉSUMÉ :**

Le Syndrome Ehlers-Danlos (SED) est une maladie humaine héréditaire affectant le tissu conjonctif. Les conséquences cliniques les plus courantes sont une hyperextensibilité cutanée avec défauts de cicatrisation, une hyperlaxité ligamentaire, ainsi que des problèmes vasculaires (ecchymoses, œdèmes). Bien que ces tableaux cliniques soient regroupés sous la bannière d'un syndrome commun, on distingue aujourd'hui 14 sous-types de SED suivant leur étiopathogénie et origines génétiques respectives. Les symptômes observés sont essentiellement dus à des anomalies de synthèse de la matrice extracellulaire.

Depuis la deuxième moitié du 20<sup>ème</sup> siècle, des tableaux cliniques comparables au SED ont été décrits chez d'autres espèces animales (chien, chat, cheval, mouton, vache, buffle, lapin, vison) et désignés sous différents noms, fondés principalement sur les symptômes cutanés observés, souvent prépondérants (« dermatosparaxie », « asthénie cutanée »). Par la suite, les lésions histologiques, les modifications moléculaires d'éléments de la matrice extracellulaire ainsi que les mutations génétiques mises en évidence chez ces animaux ont justifié un parallèle avec ce syndrome initialement décrit chez l'humain. On parle aujourd'hui explicitement de SED chez l'animal.

La majeure partie des cas de SED chez les animaux décrits dans les études portent sur des cas isolés. En effet, ce syndrome reste très rare chez l'animal et probablement encore mal diagnostiqué du fait de sa méconnaissance. Cependant, certaines maladies aujourd'hui mises en parallèle avec le SED comme la maladie de HERDA sont bien connues et décrites, avec leur présentation clinique et leurs causes génétiques précises, du fait du nombre important d'individus touchés.

Tous les symptômes observés chez les patients humains atteints de SED ne sont pas retrouvés chez les animaux. Les présentations les plus courantes sont cutanées et articulaires mais des symptômes oculaires, vasculaires ou encore buccaux sont aussi retrouvés, beaucoup plus rarement. Au niveau histologique, les défauts observés concernent en premier lieu le collagène, avec des défauts d'orientation et d'organisation des fibres, en second lieu d'autres éléments de la matrice extracellulaire comme les protéoglycanes. Les mutations pathologiques responsables des anomalies observées et mises en évidence jusqu'à ce jour touchent la structure primaire du collagène (*COL5A1*, *COL5A2*), sa maturation (*PLOD1*, *PPIB*), son dépôt dans les tissus (*TNXB*) ainsi que la structure des protéoglycanes (*EPYC*, *B4GALT7*).

Cette thèse dresse une présentation exhaustive des connaissances actuelles en termes de tableaux cliniques, de défauts histologiques et des origines génétiques connues des formes de ce syndrome chez les animaux.

## **MOTS CLÉS :**

Dermatologie, Syndrome Ehlers-Danlos, Dermatosparaxie, Tissu conjonctif, Matrice extra-cellulaire, Collagène, Protéoglycanes, Génétique comparée.

## **Jury :**

Président : Pr Grégory JOUVION

Directrice de thèse : Dr Lucie CHEVALLIER

Examinatrice : Dr Noëlle COCHET-FAIVRE

# EHLERS-DANLOS SYNDROME IN ANIMALS: CLINICAL PHENOTYPES, HISTOLOGICAL DEFECTS AND GENETIC ABNORMALITIES IN DIFFERENT SPECIES

---

**AUTHOR: Marie CASANOVA**

## **SUMMARY:**

Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) is an inherited human disease affecting connective tissue. The most common clinical consequences are skin hyperextensibility with poor wound healing, ligamentous hyperlaxity and vascular issues (bruising, oedema). Although these clinical pictures are grouped under the banner of a common syndrome, 14 subtypes of EDS are distinguished according to their respective etiopathogeny and genetic origins. The symptoms are essentially due to abnormalities in the synthesis of the extracellular matrix.

Since the second half of the 20th century, clinical pictures comparable to EDS have been described in other animal species (dog, cat, horse, sheep, cow, buffalo, rabbit, mink) and designated under different names, mainly based on the cutaneous symptoms, which are often predominant (“dermatosparaxis”, “cutaneous asthenia”). Subsequently, the histological lesions, the molecular modifications of elements of the extracellular matrix as well as the genetic mutations revealed in these animals justified a parallel with this syndrome initially described in humans. Today, the term EDS is explicitly used for animals.

Most of the animal cases of SED-like syndrome studied are isolated cases. Indeed, this syndrome remains very rare in animals and is probably still poorly diagnosed due to a lack of knowledge. However, some diseases that are now compared with EDS are well known and described, with their clinical presentation and precise genetic causes, due to the large number of individuals affected: HERDA disease in horses, for example.

Not all the symptoms seen in human patients with EDS are found in animals. The most common presentations are cutaneous and articular but ocular, vascular and oral symptoms are also found, much more rarely. At the histological level, the defects observed concern firstly collagen, with defects in the orientation and organisation of fibres, and secondly other elements of the extracellular matrix such as proteoglycans. The pathological mutations highlighted to date affect the primary structure of collagen (COL5A1, COL5A2), its maturation (PLOD1, PPIB), its deposition in tissues (TNXB) as well as the structure of proteoglycans (EPYC, B4GALT7).

This thesis provides a comprehensive overview of current knowledge in terms of clinical pictures, histological defects and genetic origins of the different forms of this syndrome in animals.

## **KEYWORDS:**

Dermatology, Ehlers-Danlos Syndrome, Connective tissue, Extracellular matrix, Collagen, Proteoglycans, Comparative Genetics.

## **Jury:**

Chairperson: Pr Grégory JOUVION

Thesis Director: Dr Lucie CHEVALLIER

Reviewer: Dr Noëlle COCHET-FAIVRE