LES MODÈLES ANIMAUX DU SYNDROME D'EHRLERS-DANLOS : ASPECTS CLINIQUES ET GÉNÉTIQUES

ANIMAL MODELS OF EHLERS-DANLOS SYNDROME: CLINICAL AND GENETIC ASPECTS

Par Lucie CHEVALLIER^{1, 2}

(Communication présentée le 25 février 2021, manuscrit accepté le 25 avril 2021)

RÉSUMÉ

Le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) regroupe un ensemble de maladies hétérogènes, rares, atteignant les tissus conjonctifs. Les signes cliniques principaux des SED sont une hyperextensibilité cutanée, une hypermobilité articulaire et une fragilité de la peau. Actuellement, la classification des SED chez l'Homme distingue 13 sous-types cliniques associés à des mutations dans 19 gènes différents, reflétant l'hétérogénéité de cet ensemble de maladies. Des descriptions cliniques de maladies des tissus conjonctifs ressemblant au SED humain ont été rapportées chez le cheval, le chat, le chien, le lapin, le mouton, les bovins et le vison. L'avènement du séquençage à haut débit a permis d'identifier un nombre croissant de gènes impliqués dans les maladies animales modèles du SED. La majorité des mutations identifiées provoquent une altération de la synthèse du collagène et plus largement de l'intégrité de la matrice extracellulaire. La plupart des gènes identifiés chez les animaux étaient déjà connus chez l'Homme. Néanmoins, des analyses génétiques réalisées chez l'animal ont également fourni des gènes candidats d'intérêt chez l'Homme. De plus, certaines de ces mutations étant retrouvées à une fréquence non négligeable dans certaines races, des tests génétiques permettant un diagnostic des animaux atteints et un dépistage des porteurs sains ont été développés et permettent de raisonner les accouplements afin d'éviter la naissance de descendants atteints.

Mots-clés : Syndrome d'Ehlers-Danlos, hyperextensibilité cutanée, fragilité tissulaire, modèle animal, tissu conjonctif, matrice extracellulaire, collagène, protéoglycanes, séquençage, gènes, mutations.

ABSTRACT

Ehlers-Danlos syndrome (EDS) is a group of rare, heterogeneous diseases affecting connective tissue. The main clinical signs of EDS are skin hyperextensibility, joint hypermobility, and skin fragility. Currently, the classification of EDS in humans distinguishes 13 clinical subtypes associated with mutations in 19 different genes, reflecting the heterogeneity of this group of diseases. Clinical descriptions of connective tissue diseases resembling human EDS have been reported in horses, cats, dogs, rabbits, sheep, cattle, and mink. The advent of high-throughput sequencing has allowed the identification of an increasing number of genes involved in animal model diseases of EDS. The majority of the identified mutations cause alterations in collagen synthesis and more broadly in the integrity of the extracellular matrix. Most of the genes identified in animals were already known in humans. Nevertheless, genetic analyses carried out in animals have also provided candidate genes of interest for human patients. Moreover, as some of these mutations are found at a significant frequency in certain breeds, genetic tests have been developed to diagnose affected animals and to screen for healthy carriers. These tests make it possible to rationalize breeding in order to avoid the birth of affected offspring.

Key words: Ehlers-Danlos syndrome, skin hyperextensibility, tissue fragility, animal model, connective tissue, extracellular matrix, collagen, proteoglycans, whole genome sequencing, genes, mutations.

1- Maître de conférences en génétique moléculaire et médicale, IMRB Univ Paris Est Créteil, INSERM, École nationale vétérinaire d'Alfort, 7 avenue du Général de Gaulle, 94700 Maisons-Alfort. Courriel : lucie.chevallier@vet-alfort.fr

INTRODUCTION

Le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) regroupe un ensemble de maladies hétérogènes, rares, atteignant les tissus conjonctifs. Les signes cliniques principaux des SED sont une hyperextensibilité cutanée, une hypermobilité articulaire et une fragilité de la peau (Malfait *et al.* 2017). Cet ensemble de maladies est essentiellement dû à des anomalies de biosynthèse et de structure de protéines de la matrice extracellulaire. Ce syndrome porte le nom de deux médecins ayant réalisé des descriptions cliniques de patients atteints au tout début du XX^{ème} siècle : le danois Edvard Ehlers et le français Henri-Alexandre Danlos. Les différents types de SED sont suspectés être tous d'origine génétique ou épigénétique. L'un des principaux enjeux et difficulté du SED est de classer les différentes présentations cliniques. Plusieurs ont été suggérées chez l'Homme depuis la première proposée en 1967 (Malfait *et al.* 2017).

En 1997, la classification dite de Villefranche reconnaissait 6 groupes de SED chez les humains basés sur des altérations génétiques et biochimiques partiellement identifiées (type I/II : classique ; type III : hypermobile ; type IV : vasculaire ; type VI : cyphoscoliotique ; type VII A et B : arthrochalasique et type VIIC : dermatosparaxis) et un groupe pour les formes non spécifiées (Beighton *et al.* 1998). Des critères diagnostiques majeurs et mineurs ont été définis pour chaque type et complétés chaque fois que possible par des résultats de laboratoire. L'avancée technologique des méthodes de séquençage a permis d'identifier de nouveaux gènes en cause. Ainsi, en 2017, une classification issue de la réflexion d'un consortium international regroupant plus de 90 experts du SED a vu le jour : cette classification distingue 13 sous-types et 19 gènes différents principalement impliqués dans la synthèse et le maintien du collagène et de la matrice extracellulaire, reflétant l'hétérogénéité clinique et génétique de cet ensemble de maladies (Tableau 1), (Malfait *et al.* 2017).

	Sous-type clinique de SED	Mode de transmission	Base génétique	Protéine(s)
1	SED classique	AD	Majoritaire : <i>COL5A1</i> , <i>COL5A2</i> Rare : <i>COL1A1</i>	Collagène type V, collagène type I
2	SED classique-like	AR	<i>TNXB</i>	Ténascine XB
3	SED cardiaque - valvulaire	AR	<i>COL1A2</i> (mutations bialléliques)	Collagène type I
4	SED vasculaire	AD	Majoritaire : <i>COL3A1</i> Rare : <i>COL1A1</i>	Collagène type III, collagène type I
5	SED hypermobile	AD	Inconnu	Inconnu
6	SED arthrochalasique	AD	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	Collagène type I
7	SED dermatosparaxique	AR	<i>ADAMTS2</i>	Procollagen I N protéinase
8	SED cypho-scoliotique	AR	<i>PLOD1</i> , <i>FKBP14</i>	LH1, FKBP22
9	Syndrome de la cornée fragile	AR	<i>ZNF469</i> , <i>PRDM5</i>	ZNF469, PRDM5
10	SED spondylodysplasique	AR	<i>B4GALT7</i> , <i>B3GALT6</i> , <i>SLC39A13</i>	β4galT7, β3GalT6, ZIP13
11	SED musculocontractural	AR	<i>CHST14</i> , <i>DSE</i>	D4ST1, DSE
12	SED myopathique	AR ou AD	<i>COL12A1</i>	Collagène type XII
13	SED parodontal	AD	<i>C1R</i> , <i>C1S</i>	C1r, C1s

Tableau 1 : Classification des différents types de SED chez l'Homme, mode de transmission et principaux gènes connus associés (AD = Autosomique dominant, AR = Autosomique récessif), traduit et adapté de Malfait *et al.* 2017.

Chez les animaux domestiques, des maladies similaires au SED ont été décrites au cours du siècle dernier comme dermatosparaxie, dysplasie dermique ou dysplasie du collagène, asthénie cutanée ou encore syndrome de type Ehlers-Danlos (Monthoux *et al.* 2015).

A l'heure actuelle, des descriptions cliniques de maladies des tissus conjonctifs ressemblant au SED humain ont été rapportées chez le chien, le vison, les bovins, le lapin, le chat, le cheval et le mouton (Hegreberg *et al.* 1970 ; Hanset & Lapiere, 1974 ; Harvey *et al.* 1990 ; Colige *et al.* 1999 ; Sequeira *et al.* 1999 ; Paciello *et al.* 2003 ; White *et al.* 2004 ; Zhou *et al.* 2012 ; Monthoux *et al.* 2015). L'avènement du séquençage à haut débit a permis d'identifier un nombre croissant de gènes impliqués dans les maladies animales modèles du SED. On compte aujourd'hui plus de quinze mutations responsables du SED chez les animaux, localisées sur 8 gènes différents. Les mutations identifiées provoquent une altération de la biosynthèse du collagène et plus largement de l'intégrité de la matrice extracellulaire. Les mutations modifient l'expression de gènes impliqués dans la synthèse de chaînes α du collagène de type V (gènes COL5A1 et COL5A2) ou dans la synthèse d'enzymes agissant dans les étapes de maturation du collagène (gènes ADAMTS2, PLOD1, PPIB), jusqu'à son dépôt au sein de la matrice extracellulaire (gène TNXB). Cependant, la biosynthèse des protéoglycannes peut aussi être atteinte (gènes EPYC et B4GALT7).

Ces maladies héréditaires, similaires au SED décrit chez l'Homme, qui apparaissent spontanément chez les animaux sont autant de modèles d'intérêt dont l'étude clinique et génétique bénéficie à la fois à la médecine vétérinaire et à la médecine humaine.

LE SYNDROME D'EHLERS-DANLOS CHEZ LES ANIMAUX : ASPECTS CLINIQUES ET MICROSCOPIQUES

Les signes cliniques du SED chez les animaux

Le syndrome d'Ehlers-Danlos regroupe des maladies cliniquement hétérogènes. Cette variabilité s'illustre entre autre par le nombre de sous-types de SED qui ont été définis et le chevauchement clinique qui existe entre ces sous-types chez l'Homme. Le consortium international réuni en 2017 a défini les SED comme un groupe de maladies héréditaires hétérogènes du tissu conjonctif caractérisées entre autres par une hypermobilité articulaire, une hyperextensibilité cutanée et une fragilité tissulaire (Malfait *et al.* 2017). On retrouve également ces caractéristiques cliniques chez l'animal.

Comme chez l'Homme, les signes cliniques observés dans les maladies similaires au SED sont hétérogènes, néanmoins, l'un des organes le plus touché et le plus caractéristique d'un SED est la peau. Celle-ci est souvent très extensible et fragile (Figure 1 A). Ce sont d'ailleurs les lacérations cutanées (Figure 1 B et C),

les ecchymoses, les hématomes, voire les collections séreuses (Figure 1 D) d'apparition spontanée ou qui font suite à un traumatisme mineur qui motivent généralement la consultation chez un vétérinaire. Dans certains cas, la peau peut être fine et avoir un aspect translucide ou présenter des plis. Comme chez l'Homme, les animaux atteints de SED peuvent présenter un défaut ou un retard de cicatrisation ou encore des cicatrices atrophiques. L'absence de cicatrisation sur des plaies multiples motive généralement l'euthanasie de l'animal (Hansen *et al.* 2015 ; Spycher *et al.* 2018 ; Bauer *et al.* 2019a ; Bauer *et al.* 2019b ; Jaffey *et al.* 2019).

Le SED affecte également les articulations, entraînant une hypermobilité articulaire ou une laxité ligamentaire (Figure 1 E), pouvant provoquer des luxations ou subluxations à répétition (Rashmir-Raven 2013 ; Ueda *et al.* 2018 ; Bauer *et al.* 2019a ; Bauer *et al.* 2019b). Néanmoins, l'hypermobilité articulaire est moins fréquente chez le chien atteint de SED que chez les patients humains (Halper *et al.* 2014). Les douleurs articulaires bien décrites chez l'Homme le sont également chez les animaux (Spycher *et al.* 2018), mais dans une moindre mesure, probablement parce que cette douleur est plus difficile à objectiver chez l'animal. La douleur peut être facilement détectée en consultation lors de la manipulation de l'animal et de la mobilisation des articulations, mais elle n'est pas forcément rapportée par les propriétaires.

Le SED touche également l'appareil vasculaire, entraînant une fragilité des vaisseaux sanguins pouvant causer des ecchymoses, des hématomes, des hémorragies plus larges, voire même des ruptures spontanées de gros vaisseaux. Les complications systémiques, tels que les ruptures d'organes ou les problèmes cardiovasculaires, comme des ruptures d'anévrisme, qui ont des conséquences dévastatrices chez les personnes souffrant de SED, n'ont pas été décrites chez les chiens et les chats (Halper *et al.* 2014).

Des hernies sont assez fréquemment rapportées chez les animaux domestiques, comme c'est le cas chez l'Homme (Spycher *et al.* 2018). Des fragilités tissulaires multiples ont été décrites, chez les poulains atteints du syndrome du poulain fragile, qui peut être considéré comme un modèle de SED cyphoscoliotique (Monthoux *et al.* 2015, Aurich *et al.* 2019).

Comme chez certains patients humains, on note parfois des lésions oculaires chez les animaux malades. Ils peuvent présenter des lésions cornéennes, des luxations du cristallin, des œdèmes ou bien des cataractes (Rashmir-Raven 2013, Halper *et al.* 2014).

Enfin, les douleurs musculaires, articulaires et abdominales chroniques qui sont décrites chez l'Homme ne sont pas très fréquemment rapportées chez l'animal, probablement par sous-diagnostic et manque de critères de mesure. De même, les troubles de la proprioception ou la fatigabilité rapportés chez l'Homme ne le sont pas ou peu chez l'animal, là encore probablement à cause d'une difficulté à diagnostiquer ce type de trouble chez l'animal.

Figure 1 : Signes cliniques caractéristiques des maladies modèles de SED chez les animaux. (A) Hyper-extensibilité de la peau chez un chat de race Burmese atteint de SED, issu de Hansen et al. 2015. (B) et (C) Lacérations cutanées spontanées ou faisant suite à un traumatisme mineur chez une chienne Chihuahua de deux ans atteinte d'une forme classique de SED (crédit photographique : Isabelle Carron). (D) Large hématome sur le dos d'un cheval Quater Horse atteint d'asthénie cutanée régionale équine héréditaire, issu de Tryon et al. 2007. (E) Articulation tarso-métatarsienne hypermobile chez un jeune Labrador retriever mâle de 4 mois atteint d'une forme classique de SED, issu de Bauer et al. 2019a.

Il n'y a pas de classification des SED chez les animaux comme il existe chez l'Homme actuellement, néanmoins, la présentation clinique peut orienter vers un sous-type clinique tel que défini chez l'Homme. Le sous-type pouvant être confirmé par des analyses microscopiques et moléculaires.

Signes histologiques et ultra-structuraux du SED chez les animaux

Signes histologiques

L'analyse histologique de la peau des animaux atteints de maladies du tissu conjonctif ressemblant au SED est généralement la première analyse réalisée. Celle-ci n'est néanmoins pas un critère absolu de diagnostic, car parfois l'analyse histologique ne révèle aucune lésion ou uniquement des lésions très mineures dans certains cas de SED qui sont par ailleurs confirmés par une analyse ultrastructurale ou moléculaire. Néanmoins, des anomalies des fibres de collagènes telles qu'une

désorganisation, une agglomération en paquet, une variabilité de longueur des fibrilles peuvent être présentes (Ueda et al. 2018 ; Bauer et al. 2019a). Le diagnostic de certitude requiert généralement une étude ultrastructurale.

Signes ultrastructuraux (microscopie électronique)

L'analyse ultrastructurale du derme peut révéler des anomalies d'architecture des fibrilles de collagène. À côté des fibrilles circulaires, de diamètre homogène et bien parallèles, peut se trouver une population de fibrilles désorganisées présentant des diamètres variés et des formes irrégulières. Cette désorganisation et cette variabilité de forme et de diamètre est bien décrite chez l'Homme, le chien (Figure 2) ou encore la vache (Ueda et al. 2018 ; Bauer et al. 2019a). Des fibrilles en forme de « chou-fleur » sont retrouvées dans les formes classiques de SED, alors que des formes de « hiéroglyphes » sont plutôt associées à des formes de dermatosparaxis (Colige et al. 2004 ; Wenstrup et al. 2006, Carty et al. 2016 ; Bauer et al. 2019a).

Figure 2 : Structure des fibrilles de collagène observées au microscope électronique à transmission d'un chien témoin en coupe transversale (B) et en coupe longitudinale (D) et d'un jeune chien atteint d'une forme classique de SED (F) et (H). Les fibrilles du chien atteint sont désorganisées, de diamètre et de forme variables, issu de Bauer et al. 2019a.

Aujourd'hui, le diagnostic de SED chez l'animal, repose avant tout sur la présentation clinique, parfois sur une analyse histologique de la peau, plus rarement sur une analyse ultrastructurale et un séquençage du génome entier dans le but d'identifier une mutation causale.

LES MUTATIONS CONNUES À L'ORIGINE DE MALADIES SIMILAIRES AU SYNDROME D'EHLERS-DANLOS CHEZ LES ANIMAUX

A l'heure actuelle, plus de quinze mutations dans 8 gènes ont été identifiées chez l'animal atteint d'une maladie pouvant être considérée comme un modèle de SED. Ces gènes participent à l'élaboration et à la disposition des macromolécules composant la matrice extracellulaire et en particulier du collagène. Ces mutations peuvent impacter l'intégrité des précurseurs des éléments de la matrice extracellulaire, mais également les enzymes nécessaires à sa synthèse.

Ainsi, l'altération de gènes liés à la structure primaire (COL5A1 et COL5A2) a été identifiée dans des formes dominantes de SED. Des mutations dans des gènes codant des enzymes nécessaires à la maturation du collagène (PPIB, PLOD1 et ADAMTS2) ont été mises en évidence dans des formes récessives de SED. Un gène impliqué dans le dépôt du collagène au sein de la matrice extracellulaire (TNXB) a été identifié dans une forme récessive proche de la forme classique du SED chez le chien. Enfin, des mutations dans deux gènes liés à la biosynthèse des protéoglycanes (EPYC et B4GALT7) ont été détectées chez les bovins et le cheval.

Les mutations à l'origine d'altérations du collagène

La majorité des altérations génétiques connues chez l'animal pour entraîner un SED génère un dysfonctionnement de la biosynthèse du collagène. Les gènes mutés sont des gènes impliqués dans la synthèse des chaînes α du collagène, ou dans la synthèse d'enzymes agissant dans les étapes de formation du collagène, jusqu'à son dépôt au sein de la matrice extracellulaire. Selon le gène touché, le SED peut suivre un mode de transmission autosomique dominant ou récessif chez l'Homme et chez les autres animaux (Zhou et al. 2012 ; Malfait et al. 2017 ; Spycher et al. 2018 ; Bauer et al. 2019a ; Bauer et al. 2019b ; Jaffey et al. 2019).

Les mutations touchant des gènes impliqués dans la synthèse des chaînes α du procollagène

Les mutations qui affectent les gènes codant les chaînes α du collagène sont associées à des formes dominantes de SED de type classique chez l'Homme (Wenstrup et al. 1996 ; De Paepe et al. 1997 ; Ritelli et al. 2013). Le diagnostic du SED classique repose sur la présence d'au moins un critère majeur (hyperextensibilité cutanée et cicatrisation atrophique et/ou hypermobilité articulaire généralisée) et deux critères mineurs (9 critères mineurs sont listés tels que la présence d'ecchymoses spontanées, de fragilité de la peau, d'hernies, de pseudotumeurs molluscoïdes, d'une histoire familiale évocatrice chez un apparenté du 1^{er} degré, etc.), ainsi que sur la recherche de mutations dans les gènes connus (Malfait et al. 2017). Chez l'Homme, il a été rapporté que 90% des patients qui présentaient tous les critères majeurs du SED classique présentaient une mutation dans un collagène de type V (Symoens et al. 2012 ; Ritelli et al. 2013). Ces critères décrits dans le type classique du SED chez l'Homme sont aussi retrouvés chez les animaux présentant des mutations dans les gènes codant des chaînes α de collagène.

Le collagène de type V est exprimé avec le collagène de type I dans de nombreux tissus conjonctifs. Ces deux types de collagènes forment des hétéropolymères. L'étude de souris invalidées pour une copie du gène Col5a1 a permis d'élucider le rôle primordial du collagène de type V dans la fibrillogenèse en tant que régulateur du diamètre des fibrilles (Wenstrup et al. 1996). Normalement les collagènes de type I et V se polymérisent pour former des fibrilles intermédiaires qui s'assemblent ensuite entre elles. Quand la concentration en collagène V atteint un certain niveau, la croissance fibrillaire s'arrête et initie l'assemblage d'une autre fibrille. Ce mécanisme de régulation mène à la formation de fibrilles d'un diamètre constant (Aszódi et al. 2006). Lors d'une haploinsuffisance d'un gène codant pour une chaîne α du collagène de type V, autrement dit lorsque deux fois moins de collagène de type V est produit, la régulation est perturbée et le collagène de type I s'accumule jusqu'à ce que la concentration critique en collagène de type V soit atteinte. Ce mécanisme pathologique explique l'irrégularité de diamètre des fibrilles de collagène observé chez les individus ayant une mutation affectant la quantité de collagène de type V produit.

Des mutations des gènes *COL5A1* et *COL5A2* ont été mises en évidence par séquençage complet du génome chez un chat, deux chiens et un veau Holstein présentant des signes cliniques compatibles avec une forme classique de SED (Spycher *et al.* 2018 ; Bauer *et al.* 2019a ; Jacinto *et al.* 2020). Chez le chat, les signes cliniques comprenaient des lacérations cutanées, une hyper-extensibilité de la peau, un retard de cicatrisation, une subluxation bilatérale de la hanche, une hyper-extension carpienne bilatérale avec plantigradie, une douleur et laxité articulaire et une hernie périméale bilatérale (Spycher *et al.* 2018). Chez les chiens décrits, les signes cliniques étaient avant tout cutanés (hyper-extensibilité de la peau, déchirures, hématomes, cicatrices) avec une hypermobilité articulaire très marquée pour l'un des cas (Bauer *et al.* 2019a). Chez le veau, l'examen clinique montrait un décollement de la peau. Le diagnostic clinique a été complété par un diagnostic microscopique et moléculaire (Bauer *et al.* 2019a ; Jacinto *et al.* 2020). En effet, aujourd'hui, le diagnostic moléculaire n'est plus hors de portée chez les animaux domestiques. La génétique des animaux domestiques a énormément évolué et il est désormais possible pour un prix raisonnable (autour de 1 000 euros) de séquencer le génome d'un animal dans l'optique d'identifier une mutation causale. L'analyse génomique consiste à séquencer l'ensemble du génome puis à le comparer au génome de référence de l'espèce afin d'identifier des variants génétiques. Ces variants sont ensuite triés par des filtres bioinformatiques successifs afin d'éliminer les variants considérés comme du polymorphisme normal, non pathologique au sein de l'espèce. Ensuite, le filtrage des variants s'effectue sur leur impact prédit sur l'expression protéique ou la régulation des gènes. Dans le cas du SED, un filtre basé sur le panel de gènes candidats connus peut être appliqué afin d'identifier les variants génétiques impactant significativement les gènes déjà connus chez l'Homme. Cette analyse par filtre successifs a permis d'identifier des mutations (petite délétion ou mutation faux-sens) dans le gène *COL5A1* chez les chiens, le chat et le veau atteints (Spycher *et al.* 2018 ; Bauer *et al.* 2019a ; Jacinto *et al.* 2020). Ces mutations retrouvées à l'état hétérozygote étaient susceptibles de provoquer une haploinsuffisance ou un effet dominant négatif expliquant le phénotype clinique.

Les mutations affectant le fonctionnement d'enzymes qui participent à la maturation du collagène

Altération de l'excision des extrémités N-terminales des chaînes de procollagène

Le SED de type dermatosparaxis, à mode de transmission autosomique récessif, a été décrit chez l'Homme, les bovins, le mouton, le chien et le chat (Hanset & Lapiere, 1974 ; Counts *et al.* 1980 ; Colige *et al.* 1999 ; Zhou *et al.* 2012 ; Montaguedo *et al.* 2015 ; Jaffey *et al.* 2019). Ce type de SED est fréquemment associé à des mutations perte de fonction des deux copies du gène *ADAMTS2* (*ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 2*). Ce gène code pour une procollagène protéinase. Cette enzyme excise le peptide N-terminal des chaînes α de procollagène, processus indispensable à la maturation des triples hélices. Cette maturation permet ensuite au collagène de s'assembler en un réseau de fibrilles organisées qui assure la

résistance à la traction de la peau et des autres tissus (Colige *et al.* 1999). L'absence de procollagène protéinase se traduit par un assemblage de précurseurs non matures de procollagène dont le poids moléculaire est supérieur de 10 à 15% à la normale et qui désorganise les fibrilles. Chez les animaux qui présentent une absence de procollagène protéinase, la peau est ample et extrêmement fragile, ce qui entraîne des déchirures lors de la parturition, suivies d'infection et souvent d'une mort prématurée (Hanset & Lapiere, 1974). L'étude ultrastructurale du derme montre des fibrilles de collagène fines, désorganisées, en forme de ruban torsadé, qui donnent un aspect de « hiéroglyphes » en coupe transversale (Hanset & Lapiere, 1974). Ce collagène anormal n'assure pas la résistance à la traction de la peau et des autres tissus, entraînant les signes cliniques de dermatosparaxis (Hanset & Lapiere 1974 ; Colige *et al.* 1999 ; Van Damme *et al.* 2016).

Des mutations perte de fonction, à l'état homozygote, du gène *ADAMTS2* ont été mises en évidence chez le mouton, chez le chien et chez les bovins (une délétion de 17 paires de bases dans un exon du gène a été mise en évidence chez des veaux Blanc-Bleus Belges descendants d'un taureau commun et d'accouplements consanguins) (Colige *et al.* 1999 ; Zhou *et al.* 2012 ; Montaguedo *et al.* 2015 ; Joller *et al.* 2017 ; Jaffey *et al.* 2019).

Altération de la maturation post traductionnelle des résidus proline des chaînes α

L'asthénie cutanée régionale équine est une maladie héréditaire récessive du cheval qui peut être considérée comme un modèle de SED. La maladie est surtout présente chez les Quater Horse, mais aussi dans d'autres races américaines telles que le Paint Horse ou l'Apaloosa. Les chevaux atteints présentent une mutation faux-sens à l'état homozygote dans le gène *PPIB* (*peptidylprolyl isomerase B*) qui code pour une enzyme appelée cyclophiline B. Cette enzyme a plusieurs fonctions biologiques connues dont un rôle important dans le fonctionnement du système immunitaire, mais aussi une action sur le repliement et sur les modifications post-traductionnelles de certaines protéines telles que le collagène. Des études ont montré que le collagène synthétisé par les chevaux atteints présentait un retard de repliement et de sécrétion et contenait moins de modifications post-traductionnelles des résidus de lysine (Ishikawa *et al.* 2012).

Les chevaux atteints présentent une peau localement hyperextensible, très fragile, pâteuse, qui se déchire facilement. Des cicatrices, des hématomes, voire des séromes sont fréquemment observés. Les premières lésions cutanées apparaissent généralement sur le dos vers l'âge d'un an et demi et se détériorent rapidement, particulièrement chez les chevaux qui sont montés et sellés régulièrement (White *et al.* 2004 ; Tryon *et al.* 2007 ; Rashmir-Raven, 2013). Les tendons, les ligaments, les gros vaisseaux et la cornée peuvent aussi présenter des lésions chez les chevaux plus âgés (Rashmir-Raven, 2013 ; Monthoux *et al.* 2015).

Si cette affection peut être considérée comme un modèle animal du SED humain, certains aspects l'en distinguent également. En effet, la nature progressive de la maladie chez le cheval n'est pas

une caractéristique observée chez l'Homme, par ailleurs l'analyse histologique de peau de chevaux atteints montre qu'en dehors des lésions, la disposition du collagène ne semble pas présenter d'anomalies (Tryon *et al.* 2007).

Les *pedigrees* tracés à partir des chevaux atteints permettent de définir un unique étalon, nommé Poco Bueno (1944-1969), comme ancêtre commun à tous les chevaux atteints. Cet étalon Quater Horse champion de *cutting* (discipline d'équitation Western consistant à isoler un bovin de son troupeau) a eu plus de 400 poulains en première génération et figure dans le pedigree de près de la moitié des Quater Horse vivant actuellement (Rashmir-Raven, 2013). Les accouplements consanguins fréquemment réalisés dans la race ont entraîné une explosion du nombre de chevaux malades dans les années 1990 (Rashmir-Raven, 2013).

Les lignées de Quater Horse de *cutting* présentent jusqu'à 30% de chevaux porteurs de la mutation contre 3,5% estimés dans le reste des lignées de Quater Horse. Certains auteurs suggèrent que cette discipline aurait sélectionné des chevaux porteurs de la mutation du gène *PPIB*, chevaux qui serait plus souples, plus aptes à effectuer des déplacements rapides et des changements de direction brusques, que les chevaux homozygotes pour l'allèle sauvage. Néanmoins, ce possible avantage conféré par l'hétérozygotie demeure une hypothèse et n'a pas été validé sur un plan fonctionnel (Tryon *et al.* 2007).

L'identification de la mutation responsable de la maladie a permis de développer un test génétique utile pour confirmer un diagnostic ou dépister les porteurs sains parmi les reproducteurs afin de raisonner les accouplements pour éviter la naissance de poulains atteints.

Altération de la maturation post traductionnelle des résidus lysine des chaînes α

Une vingtaine de mutations du gène *PLOD1* ont été rapportées chez des patients humains atteints d'une forme cyphoscoliotique de SED (type VI dans la classification de Villefranche) (Yeowell & Walker, 2000). Cette forme de SED se caractérise par une fragilité cutanée, une hypotonie musculaire sévère à la naissance, une laxité articulaire généralisée, une scoliose à la naissance ou à développement précoce, une fragilité sclérale et vasculaire, ainsi qu'une rupture prématurée des membranes fœtales (OMIM 153454 ; Beighton *et al.* 1998).

Une affection récessive très similaire, nommée Syndrome du poulain Fragile, a été décrite chez le cheval (Monthoux *et al.* 2015). Cette maladie provoque fréquemment comme chez l'Homme une rupture prématurée des membranes fœtales, ce qui entraîne des avortements tardifs ou des naissances prématurées. Les poulains qui naissent vivants présentent une peau localement très fine, friable, mal attachée aux tissus sous-cutanés, des lacerations cutanées généralement étendues qui peuvent se solder par une éviscération, ainsi que des œdèmes, des hématomes et des collections séreuses (Monthoux *et al.* 2015). Une hyperextension des articulations et une colonne vertébrale déformée sont également rapportées comme ce qui peut être observé chez l'Homme (Monthoux *et al.* 2015 ; Aurich *et al.* 2019). Les poulains atteints meurent rapidement. L'analyse histologique du derme peut montrer une réduction marquée et une orientation anormale des faisceaux de collagène.

L'analyse ultrastructurale par microscopie électronique montre les lésions caractéristiques du SED avec une désorganisation des fibrilles de collagène ainsi qu'une hétérogénéité de leur diamètre (Monthoux *et al.* 2015).

Le variant génétique causal, une mutation faux-sens dans le gène *PLOD1* (*procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 1*) a été identifié (Winand, 2011). Les chevaux atteints sont homozygotes pour la mutation. Le gène *PLOD1* code pour une enzyme nommée lysyl hydroxylase 1. Cette enzyme, présente dans le réticulum endoplasmique des fibroblastes, catalyse l'hydroxylation des résidus de lysine des monomères de procollagène. La mutation identifiée chez le cheval réduirait l'activité de cette enzyme et donc la proportion de résidus lysine hydroxylés. Or les résidus d'hydroxylysine formés permettent la formation de liaisons entre les fibres de collagène, ce qui lui confère sa résistance à la tension et sa stabilité (OMIM 153454).

L'identification de la mutation causale a permis le développement d'un test génétique qui permet le dépistage des porteurs sains et qui permet également d'avoir un diagnostic en cas d'avortement tardif.

Les mutations affectant le fonctionnement de gènes impliqués dans le dépôt du collagène au sein de la matrice extracellulaire

Historiquement, il a été supposé que le SED était uniquement causé par des mutations dans des gènes codant pour le collagène fibrillaire ou pour des enzymes impliquées dans sa maturation. Mais l'avènement du séquençage massif a permis d'identifier des gènes et des mécanismes moléculaires plus variés (Malfait *et al.* 2017). Un de ces gènes est *TNXB* qui code pour la ténascine-XB, une glycoprotéine de la matrice extracellulaire qui régule le dépôt de collagène par les fibroblastes dermiques (Mao *et al.* 2002).

Des mutations perte de fonction du gène *TNXB* sont associées chez l'Homme à la forme classique-like du SED (Burch *et al.* 1997 ; Schalkwijk *et al.* 2001). Cette forme récessive de SED est cliniquement proche du SED classique : les personnes atteintes présentent une hypermobilité articulaire généralisée, une peau hyperextensible avec tendance aux ecchymoses, mais elles ne présentent pas de cicatrices atrophiques contrairement à la forme classique.

Deux mutations distinctes, une sur chaque copie du gène *TNXB*, ont été identifiées par séquençage du génome entier chez une chienne croisée Chihuahua (Bauer *et al.* 2019b). La chienne présentait une hyperextensibilité et une fragilité cutanée extrême caractérisée par des déchirures sévères provoquées par des traumatismes mineurs et une mauvaise cicatrisation rapportée par les propriétaires de l'animal, malgré l'absence de cicatrices. L'analyse des allèles parentaux a montré que chaque mutation provenait d'un des parents, expliquant l'hétérozygotie composite identifiée grâce au séquençage. Une des mutations identifiées était présente à une faible fréquence chez le Chihuahua et le Caniche, ce qui suggère qu'un dépistage des porteurs sains dans ces deux races puisse être utile pour éviter la naissance de chiots atteints (Bauer *et al.* 2019b).

Le modèle murin invalidé pour le gène *Tnxb* (souris *Tnxb*^{-/-}) présente un phénotype similaire au cas spontané de perte de fonction de ce gène. Des études *in vivo* et *in vitro* ont montré que ces souris présentaient un collagène normal mais présent en

moindre quantité au sein de la matrice extracellulaire et que cette réduction était due à un moindre dépôt du collagène par les fibroblastes (Mao *et al.* 2002).

Les mutations à l'origine d'altérations de la biosynthèse des protéoglycanes

Les protéoglycanes sont des molécules constituées d'une protéine centrale appelée *core protein* sur laquelle sont greffées des chaînes polysidiques dénommées glycosaminoglycanes. La protéine centrale comme les chaînes de glycosaminoglycanes présentent une très grande variabilité structurale d'un protéoglycane à l'autre. De par leur double nature biochimique, les protéoglycanes ont des fonctions multiples et forment des interactions multiples avec d'autres composants de la matrice extracellulaire. Ils confèrent aux tissus des capacités de résistance à la déformation et aux contraintes compressives. La biosynthèse de ces molécules complexes fait intervenir de nombreuses enzymes qui catalysent un grand nombre de réactions biochimiques (Praillet *et al.* 1998).

Altération de la synthèse de la protéine centrale

Certains patients humains atteints de SED présentent une synthèse normale du collagène mais un dépôt de protéoglycanes fortement réduit (Fushimi *et al.* 1989). L'analyse biochimique du derme de veaux présentant une hyper-extensibilité cutanée associée à une cicatrisation retardée a montré les mêmes caractéristiques. Les veaux ne présentaient pas de protéoglycanes à dermatane sulfate (Tajima *et al.* 1999). Partant de l'hypothèse que l'absence de protéoglycane à dermatane sulfate pouvait résulter d'un défaut de biosynthèse ou d'une anomalie de la protéine *core* des protéoglycanes, les auteurs se sont tournés vers l'analyse de la séquence du gène codant la protéine centrale du protéoglycane à dermatane sulfate. Un variant faux-sens ayant pour conséquence de remplacer un acide aminé très conservé par un autre acide aminé au niveau du site d'attachement de la chaîne de dermatane sulfate a été identifié sur une copie du gène (Tajima *et al.* 1999). Le peptide en cause est aujourd'hui nommé épiphykan et son gène est appelé *EPYC*. L'association entre ce variant et le phénotype reste hypothétique car aucune validation fonctionnelle n'a pu être réalisée. De plus, à l'heure actuelle, aucune mutation du gène *EPYC* n'a été recensée dans

le SED chez l'Homme. En effet, il s'avère que le trouble humain associé (SED forme spondylodysplasique) est généralement dû à des mutations dans des gènes qui codent des galactosyltransférases nécessaires à la biosynthèse du protéoglycane à dermatane sulfate (Bui *et al.* 2010).

Altération de la fixation des glycosaminoglycanes sur la protéine centrale

La galactosyltransférase I, codée par le gène *B4GALT7* (β 1,4-Galactosyltransferase 7), est une enzyme clé de la synthèse des glycosaminoglycanes, car elle participe à la synthèse de l'amorce tétrasaccharidique qui relie la protéine *core* au motif répété du glycosaminoglycane. Plusieurs mutations du gène *B4GALT7* ont été associées au SED de type spondylodysplasique de type 1 chez l'Homme (OMIM 130070). Cette forme de SED, à mode de transmission autosomique récessif, est responsable d'une petite taille, d'une incurvation des membres, d'une hypotonie musculaire et d'un retard psychomoteur. Des anomalies sont retrouvées sur les radiographies osseuses. Lorsqu'il est dû à des mutations dans le gène *B4GALT7*, il est associé à une synostose radio-ulnaire et des contractures des coudes (Bénistan, 2018).

Une mutation d'épissage dans le gène *B4GALT7* qui réduit la quantité du transcrit et de la protéine synthétisée a été associée au nanisme chez le cheval de race Frison (Leegwater *et al.* 2016). Les chevaux homozygotes pour cette mutation présentent un retard de croissance provoquant un nanisme disproportionné, des articulations hypermobiles et des déformations des côtes qui sont aussi décrits chez les patients humains atteints de SED de type spondylodysplasique (Leegwater *et al.* 2016). Néanmoins les chevaux homozygotes mutés ne présentent pas d'anomalies cutanées ni de retard du développement moteur ou cognitif tel qu'il est rapporté chez l'Homme.

Malgré ces différences, les signes cliniques proches et le déterminisme génétique similaire justifient que cette maladie équine soit considérée comme un modèle de SED spondylodysplasique.

Un test génétique est disponible pour dépister les porteurs sains chez les chevaux de race Frison.

RÉCAPITULATIF ET PERSPECTIVES

Ainsi, 8 gènes sont actuellement connus pour être impliqués dans des maladies modèles de SED chez les animaux (Tableau 2).

Gène touché	Nom de la maladie/modèle de SED	Mode de transmission	Protéine affectée	Espèce(s) touchée(s)	Gène connu chez l'Homme ?	Mécanisme moléculaire suspecté ou avéré
<i>COL5A1</i> , <i>COL5A2</i>	SED forme classique	AD	Chaîne 1 ou 2 du collagène de type V	Chien Chat Bovin	Oui	Haploinsuffisance ou effet dominant négatif. Altération de la régulation de la fibrillogenèse.
<i>PPIB</i>	Asthénie cutanée régionale équine héréditaire	AR	Cyclophiline B (aussi nommée peptidyl isomérase B)	Cheval (Quarter Horse, races américaines)	Non	Probable modification du domaine d'interaction entre la cyclophiline B et la lysyl hydroxylase 1 entraînant une diminution d'hydroxylation des résidus proline.
<i>PLOD1</i>	Syndrome du poulain fragile	AR	Lysyl hydroxylase - 1	Cheval	Oui	Déficit enzymatique entraînant une réduction du taux de lysines hydroxylées dans les chaînes de procollagène ayant pour conséquence un déficit de pontages entre les différentes fibrilles.

ADAMTS2	Dermato-sparaxie	AR	procollagène I N protéinase	Chien-Mouton Bovin Chat (suspecté)	Oui	Procollagène protéinase non fonctionnelle, absence de clivage des extrémités N - terminales des chaînes α , intégration de précurseurs non matures dans les hétérofibrilles ou altération de la fibrillogenèse.
TNXB	SED forme classique-like	AR	Ténascine XB	Chien	Oui	Altération du dépôt des fibrilles de collagène au sein de la matrice extracellulaire. Collagène normal mais présent en moindre densité dans les tissus conjonctifs.
EPYC	ND	ND	Protéine core de l'épiphycan (Dermatan sulfate proteoglycan 3)	Bovin	Non	Modification de la protéine core de l'épiphycan au niveau de sites d'attachement des chaînes de GAG. Anomalie de biosynthèse ou déficit en PG à dermatane sulfate, altération de la composition de la MEC.
B4GALT7	Nanisme du cheval Frison	AR	Galactosyl-transférase I	Cheval (Frison)	Oui	Altération de la synthèse de l'amorce tétrasaccharidique qui relie la protéine core au motif répété du GAG. Altération de la composition en PG de la MEC.

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des différentes maladies animales monogéniques apparentées au SED humain pour lesquelles le gène en cause est connu ou fortement suspecté (AD = autosomique dominant, AR = autosomique récessif, ND = non déterminé, PG = protéoglycanes, GAG = glycosaminoglycanes, MEC = matrice extracellulaire).

Des cas de maladies similaires au SED autres que celles décrites actuellement et sans origine génétique connue, ont été observées chez le cheval dans d'autres races que le Quater Horse et les chevaux de sang (chevaux de trait, Pur-sang arabe, chevaux de course) ce qui suggère que d'autres gènes sont impliqués (Monthoux *et al.* 2015). Le séquençage du génome des animaux atteints étant de plus en plus facilement réalisable, il est fort à parier que les descriptions génétiques de SED seront nombreuses dans les années à venir.

Jusqu'à présent, aucun variant dans les gènes *PPIB* et *EPYC* n'ont été décrits chez des patients humains atteints de SED. Chez l'Homme, des mutations perte de fonction du gène *PPIB* ont été associées à des formes modérées à sévères d'ostéogénèse imparfaite de type IX (OMIM 123841), mais jamais à des formes

de SED. Il est possible que la mutation présente chez le cheval n'affecte pas la même fonction de la protéine cyclophiline B que les mutations connues chez l'Homme qui semblent engendrer un phénotype plus sévère.

Des mutations des gènes *PPIB* et *EPYC* entraînant des maladies similaires au SED chez les animaux, il pourrait être intéressant d'ajouter ces deux gènes au panel de gènes candidats séquencés chez les personnes souffrant de SED. L'étude des maladies humaines bénéficie à l'animal et inversement, le SED en est un exemple supplémentaire avec de nombreux modèles animaux spontanés qui peuvent être exploités d'une part pour mieux comprendre la variabilité des mécanismes physiopathologiques sous-jacents et d'autre part pour tester des approches thérapeutiques.

REMERCIEMENTS

Je remercie Isabelle Carron pour ses photographies et sa gentillesse. Je remercie également Anna Bilde, Jonathan Chevant, Marthe Dargelos, Marie-Line Doi, Marianne Kordes, Victoria Lux et Mathilde Vene, étudiants à l'École nationale vétérinaire d'Alfort qui ont réalisé un excellent travail de synthèse bibliographique sur le syndrome d'Ehlers-Danlos chez les animaux dans le cadre de leur enseignement de génétique. Leur travail m'a donné une base bibliographique étoffée concernant les mécanismes moléculaires mis en jeu. Je remercie aussi le Professeur Claude Hamonet, médecin spécialiste du syndrome d'Ehlers-Danlos, pour l'organisation d'une journée consacrée à cette maladie à l'EnvA. Enfin, je remercie le Professeur Jean-Louis Guénet qui m'a proposé de faire une présentation sur ce sujet passionnant.

CONFLIT D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

BIBLIOGRAPHIE

- Aszódi A, Legate KR, Nakchbandi I, Fässler R. What mouse mutants teach us about extracellular matrix function. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2006; 22: 591-621.
- Aurich C, Müller-Herbst S, Reineking W, Müller E, Wohlsein P, Gunreben B *et al.* Characterization of abortion, stillbirth and non-viable foals homozygous for the Warmblood Fragile Foal Syndrome. *Animal Reproduction Science*. 2019; 211: 106202.
- Bauer A, Bateman JF, Lamandé SR, Hanssen E, Kirejczyk SGM, Yee M *et al.* Identification of Two Independent COL5A1 Variants in Dogs with Ehlers-Danlos Syndrome. *Genes*. 2019a; 10: 731.
- Bauer A, de Lucia M, Leuthard F, Jagannathan V, Leeb T. Compound heterozygosity for TNXB genetic variants in a mixed-breed dog with Ehlers-Danlos syndrome. *Animal Genetics*. 2019b; 50: 546-549.
- Beighton P, Paepe AD, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *American Journal of Medical Genetics*. 1998; 77: 31-37.
- Bénistan K. Les syndromes d'Ehlers-Danlos : classification, diagnostics différentiels et traitements. *Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement*. 2018; 19: 161-165.
- Bui C, Talhaoui I, Chabel M, Mulliert G, Coughtrie MWH, Ouzzine M *et al.*

- Molecular characterization of β 1,4-galactosyltransferase 7 genetic mutations linked to the progeroid form of Ehlers-Danlos syndrome (EDS). *FEBS letters*. 2010; 584: 3962-3968.
- Burch GH, Gong Y, Liu W, Dettman RW, Curry CJ, Smith L *et al*. Tenascin-X deficiency is associated with Ehlers-Danlos syndrome. *Nature Genetics*. 1997; 17: 104-108.
 - Carty CI, Lee AM, Wienandt NAE, Stevens EL, Alves DA, Browne JA *et al*. Dermatosparaxis in two Limousin calves. *Irish Veterinary Journal*. 2016; 69: 15.
 - Colige A, Sieron AL, Li S-W, Schwarze U, Petty E, Wertelecki W *et al*. Human Ehlers-Danlos Syndrome Type VII C and Bovine Dermatosparaxis Are Caused by Mutations in the Procollagen I N-Proteinase Gene. *The American Journal of Human Genetics*. 1999; 65: 308-317.
 - Colige A, Nuytinck L, Hausser I, van Essen A, Thiry M, Herens C *et al*. Novel types of mutation responsible for the dermatosparactic type of Ehlers-Danlos syndrome (Type VIIC) and common polymorphisms in the ADAMTS2 gene. *The Journal of Investigative dermatology*. 2004; 123: 656-63.
 - Counts DF, Byers PH, Holbrook KA, Hegreberg GA. Dermatosparaxis in a Himalayan cat: I. Biochemical studies of dermal collagen. *The Journal of Investigative Dermatology*. 1980; 74: 96-99.
 - De Paepe A, Nuytinck L, Hausser I, Anton-Lamprecht I, Naeyaert JM. Mutations in the COL5A1 gene are causal in the Ehlers-Danlos syndromes I and II. *American Journal of Human Genetics*. 1997; 60: 547-554.
 - Fushimi H, Kameyama M, Shinkai H. Deficiency of the core proteins of dermatan sulphate proteoglycans in a variant form of Ehlers-Danlos syndrome. *Journal of Internal Medicine*. 1989; 226: 409-416.
 - Halper J. Connective tissue disorders in domestic animals. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2014; 802: 231-240.
 - Hansen N, Foster SF, Burrows AK, Mackie J, Malik R. Cutaneous asthenia (Ehlers-Danlos-like syndrome) of Burmese cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2015; 17:954- 963.
 - Hanset R & Lapiere CM. Inheritance of dermatosparaxis in the calf. A genetic defect of connective tissues. *The Journal of Heredity*. 1974; 65: 356-358.
 - Harvey RG, Brown PJ, Young RD, Whitbread TJ. A connective tissue defect in two rabbits similar to the Ehlers-Danlos syndrome. *The Veterinary Record*. 1990; 126: 130-132.
 - Hegreberg GA, Padgett GA, Ott RL, Henson JB. A heritable connective tissue disease of dogs and mink resembling Ehlers-Danlos syndrome of man. I. Skin tensile strength properties. *The Journal of Investigative Dermatology*. 1970; 54: 377-380.
 - Ishikawa Y, Vranka JA, Boudko SP, Pokidysheva E, Mizuno K, Zientek K *et al*. 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. *Journal of Biological Chemistry*. 2012; 287: 22253- 22265.
 - Jacinto JGP, Häfliger IM, Veiga IMB, Letko A, Benazzi C, Bolcato M *et al*. A Heterozygous Missense Variant in the COL5A2 in Holstein Cattle Resembling the Classical Ehlers-Danlos Syndrome. *Animals*. 2020; 10: E2002.
 - Jaffey JA, Bullock G, Teplin E, Guo J, Villani NA, Mhlanga-Mutangadura T *et al*. A homozygous ADAMTS2 nonsense mutation in a Doberman Pinscher dog with Ehlers Danlos syndrome and extreme skin fragility. *Animal Genetics*. 2019; 50: 543-545.
 - Joller S, Berenguer Veiga I, Drögemüller C. Dermatosparaxis in White Dorper sheep: confirmation of a causative nonsense mutation in ADAMTS2. *Animal Genetics*. 2017; 48: 729-730.
 - Leegwater PA, Vos-Loohuis M, Ducro BJ, Boegheim IJ, van Steenbeek FG, Nijman IJ *et al*. Dwarfism with joint laxity in Friesian horses is associated with a splice site mutation in B4GALT7. *BMC Genomics*. 2016; 17: 839.
 - Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J *et al*. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2017; 175: 8-26.
 - Mao JR, Taylor G, Dean WB, Wagner DR, Afzal V, Lotz JC *et al*. Tenascin-X deficiency mimics Ehlers-Danlos syndrome in mice through alteration of collagen deposition. *Nature Genetics*. 2002; 30: 421-425.
 - Monteagudo LV, Ferrer LM, Catalan-Insa E, Savva D, McGuffin LJ, Tejedor MT. *In silico* identification and three-dimensional modelling of the missense mutation in ADAMTS2 in a sheep flock with dermatosparaxis. *Veterinary Dermatology*. 2015; 26: 49-e16.
 - Monthoux C, de Brot S, Jackson M, Bleul U, Walter J. Skin malformations in a neonatal foal tested homozygous positive for Warmblood Fragile Foal Syndrome. *BMC Veterinary Research*. 2015; 11: 12.
 - OMIM®, Online Mendelian Inheritance in Man. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. OMIM Number:153454, 130070, 123841. Disponible à : <https://omim.org/> (consulté le 25/02/2021).
 - Paciello O, Lamagna F, Lamagna B, Papparella S. Ehlers-Danlos-Like Syndrome in 2 Dogs: Clinical, Histologic, and Ultrastructural Findings. *Veterinary Clinical Pathology*. 2003; 32: 13-18.
 - Praillet C, Grimaud JA, Lortat-Jacob H. Les protéoglycanes. (I) Molécules aux multiples fonctions... futures molécules thérapeutiques ? *Médecine/Sciences*. 1998; 14 : 412-20.
 - Rashmir-Raven A. Heritable Equine Regional Dermal Asthenia. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. 2013; 29: 689-702.
 - Ritelli M, Dordoni C, Venturini M, Chiarelli N, Quinzani S, Traversa M *et al*. Clinical and molecular characterization of 40 patients with classic Ehlers-Danlos syndrome: identification of 18 COL5A1 and 2 COL5A2 novel mutations. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013; 8: 58.
 - Schalkwijk J, Zweers MC, Steijlen PM, Dean WB, Taylor G, van Vlijmen IM *et al*. A Recessive Form of the Ehlers-Danlos Syndrome Caused by Tenascin-X Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2001; 345:1167-1175.

- Sequeira JL, Rocha NS, Bandarra EP, Figueiredo LMA, Eugenio FR. Collagen Dysplasia (Cutaneous Asthenia) in a Cat. *Veterinary Pathology*. 1999; 36: 603-606.
- Spycher M, Bauer A, Jagannathan V, Frizzi M, De Lucia M, Leeb T. A frameshift variant in the COL5A1 gene in a cat with Ehlers-Danlos syndrome. *Animal Genetics*. 2018; 49: 641-644.
- Symoens S, Syx D, Malfait F, Callewaert B, De Backer J, Vanakker O et al. Comprehensive molecular analysis demonstrates type V collagen mutations in over 90% of patients with classic EDS and allows to refine diagnostic criteria. *Human Mutation*. 2012; 33: 1485-1493.
- Tajima M, Miyake S, Takehana K, Kobayashi A, Yamato O, Maede Y. Gene Defect of Dermatan Sulfate Proteoglycan of Cattle Affected With a Variant Form of Ehlers-Danlos Syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1999; 13: 202-205.
- Tryon R, White S, Bannash D. Homozygosity mapping approach identifies a missense mutation in equine cyclophilin B (PPIB) associated with HERDA in the American Quarter Horse. *Genomics*. 2007; 90: 93-102.
- Ueda K, Kawai T, Senoo H, Shimizu A, Ishiko A, Nagata M. Histopathological and electron microscopic study in dogs with patellar luxation and skin hyperextensibility. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2018; 80: 1309-1316.
- Van Damme T, Colige A, Syx D, Giunta C, Lindert U, Rohrbach M et al. Expanding the clinical and mutational spectrum of the Ehlers-Danlos syndrome, dermatosparaxis type. *Genetics in Medicine*. 2016; 18: 882-891.
- Wenstrup R. A splice-junction mutation in the region of COL5A1 that codes for the carboxyl propeptide of pro alpha 1(V) chains results in the gravis form of the Ehlers-Danlos syndrome (type I). *Human Molecular Genetics*. 1996; 5: 1733-1736.
- Wenstrup RJ, Florer JB, Davidson JM, Phillips CL, Pfeiffer BJ, Menezes DW et al. Murine Model of the Ehlers-Danlos Syndrome. *Journal of Biological Chemistry*. 2006; 281: 12888-12895.
- White SD, Affolter VK, Bannasch DL, Schultheiss PC, Hamar DW, Chapman PL et al. Hereditary equine regional dermal asthenia ('hyperelastosis cutis') in 50 horses: clinical, histological, immunohistological and ultrastructural findings. *Veterinary Dermatology*. 2004; 15: 207-217.
- Winand NJ. Identification of the causative mutation for inherited connective tissue disorders in equines. United States Department Of Commerce Application Number: 61/486,464; (Filing Date: May 16th, 2011). Disponible à : <http://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2012158711&recNum=1&maxRec=1&office=&prevFilter=&sortOption=Pub+Date+Desc&queryString=FP%3A%28WO2012158711%29&tab=PCT+Biblio> (consulté le 25/02/2021).
- Yeowell HN & Walker LC. Mutations in the Lysyl Hydroxylase 1 Gene That Result in Enzyme Deficiency and the Clinical Phenotype of Ehlers-Danlos Syndrome Type VI. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2000; 71: 212-224.
- Zhou H, Hickford JGH, Fang Q. 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. *Animal Genetics*. 2012; 43: 471-473.