

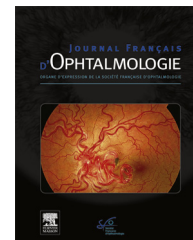


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Manifestations ophtalmologiques des syndromes d'Ehlers–Danlos : à propos d'une cohorte de 21 patients



Ocular manifestations in Ehlers–Danlos Syndromes: Clinical study of 21 patients

S. Perez-Roustit^{a,*}, D.-T. Nguyen^a, O. Xerri^a,
M.-P. Robert^{a,b,d}, N. De Vergnes^b, Z. Mincheva^b,
K. Benistan^c, D. Bremond-Gignac^{a,b,d}

^a Service d'ophtalmologie, hôpital Necker, Hôpital Necker 75015 Paris, France

^b Hôpital Necker, Ophtara, centre de référence des maladies rares en ophtalmologie, Hôpital Necker 75015 Paris

^c Hôpital Raymond-Poincaré, centre de référence des syndromes d'Ehlers–Danlos, Garches

^d Université Paris-Descartes

Reçu le 25 octobre 2018 ; accepté le 22 janvier 2019

Disponible sur Internet le 25 mai 2019

MOTS CLÉS

Syndromes
d'Ehlers–Danlos ;
Insuffisance de
convergence ;
Syndrome sec ;
Pachymétrie ;
Taches ardoisées
conjonctivales

Résumé

Introduction. — L'objectif de cette étude était de décrire et d'analyser les principales manifestations ophtalmologiques retrouvées dans une cohorte de 21 patients suivis pour maladie d'Ehlers–Danlos dans notre service.

Matériels et méthodes. — Cette cohorte analysait 21 patients consécutifs (17 femmes et 4 hommes) suivis pour la maladie d'Ehlers–Danlos à l'hôpital Necker, d'avril 2016 à novembre 2017. L'âge moyen des patients était de 25,95 ans (12–47). Un bilan exhaustif était réalisé et comportait la recherche de signes fonctionnels, un bilan orthoptique ainsi qu'un examen ophtalmologique complet avec un examen du segment antérieur à la lampe à fente, la pachymétrie et l'examen du fond d'œil avec rétinophotographies et OCT.

Résultats. — Des signes ophtalmologiques étaient retrouvés chez 19 patients (90,5 %). Les signes ophtalmologiques les plus fréquemment retrouvés étaient : des troubles oculomoteurs présents chez 15 patients (71,4 %) dont 13 avaient une insuffisance de convergence, des taches ardoisées sclérales retrouvées chez 8 patients (38 %) et un syndrome sec retrouvé chez 7 patients (33 %, dont 2 patients avec un Break-up time diminué < 10 secondes et 5 avec un Short Break-up

* Auteur correspondant. Service d'ophtalmologie, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.
Adresse e-mail : s.perez-roustit@outlook.fr (S. Perez-Roustit).

time < 5 secondes). La pachymétrie moyenne était de 539,25 μm (365–612). Un patient présentait un kératoglobe bilatéral (4,8 %). La myopie forte était retrouvée chez 2 patients (9,5 %) et associée à la présence de déchirure rétinienne chez un patient (4,8 %). Aucun patient ne présentait de stries angioïdes à l'examen du fond d'œil.

Discussion. — Les patients de notre cohorte présentaient très fréquemment des atteintes ophtalmologiques. Le principal signe ophtalmologique était l'insuffisance de convergence, justifiant la réalisation d'un bilan orthoptique chez les patients atteints de syndrome d'Ehlers–Danlos. Un syndrome sec par instabilité du film lacrymal, symptomatique, était fréquemment retrouvé alors que les patients suivis étaient jeunes. On retrouvait également des taches ardoisées conjonctivales chez 38 % des patients. Deux cas de myopie forte et un cas de kératoglobe bilatéral ont été rapportés dans notre cohorte. Aucun patient ne présentait de stries angioïdes et la mesure de la pachymétrie moyenne était normale dans notre série.

Conclusion. — Un bilan ophtalmologique et orthoptique doit être réalisé chez tous les patients atteints de syndrome d'Ehlers–Danlos pour dépister et traiter les atteintes oculaires. En cas de suspicion du syndrome, un bilan complet peut également apporter des arguments cliniques orientant le diagnostic.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Ehlers–Danlos syndrome;
Convergence insufficiency;
Dry eye syndrome;
Pachymetry;
Blue sclera

Summary

Introduction. — The goal of this study was to describe and analyze the ophthalmological manifestations found in 21 patients followed for Ehlers–Danlos Syndrome in our department.

Methods. — This retrospective study analyzed 21 consecutive patients (17 women and 4 men) with Ehlers–Danlos syndrome seen in the Necker hospital, Paris, between April 2016 and November 2017. The mean age was 25.95 years (12–47). A complete evaluation was performed searching for symptoms, orthoptic evaluation and complete ophthalmologic examination with slit lamp examination of the anterior segment, pachymetry and fundus examination with fundus photography and OCT.

Results. — Nineteen patients presented ophthalmological signs (90.5%). The most frequent ophthalmological signs were: ocular motility disorders in 15 patients (71.4%), with convergence insufficiency in 13 of them, blue sclera in 8 patients (38%) and dry eye syndrome in 7 patients (33%, with 2 patients with reduced Break-Up Time < 10 seconds and 5 with very reduced Break-Up Time < 5 seconds). Mean pachymetry was 539.25 μm (365–612). One patient presented with bilateral keratoglobus (4.8%). High myopia was present in 2 patients (9.5%) and associated with retinal tears in one patient (4.8%). No patients presented with angioid streaks.

Discussion. — In this study, the main ophthalmological sign was convergence insufficiency present in more than 60% of the patients. This highlights the importance of an orthoptic examination in patients with Ehlers–Danlos syndrome. Dry eye syndrome with tear film instability was frequent, even though the patients were young. Blue sclera was seen in 38% of the patients. We reported two patients with high myopia and one patient with keratoglobus in our cohort. No patients presented with angioid streaks, and mean pachymetry was normal in our series.

Conclusion. — An ophthalmological and orthoptic evaluation should be performed in all patients with Ehlers–Danlos syndrome to detect and treat ocular manifestations. If Ehlers–Danlos syndrome is suspected, ophthalmological examination can also provide support for the diagnosis.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les syndromes d'Ehlers–Danlos constituent un groupe cliniquement et génétiquement hétérogène de maladies héréditaires du tissu conjonctif, secondaires à une anomalie du collagène [1].

Ces syndromes peuvent être à l'origine de nombreuses manifestations d'expression variable notamment au niveau

articulaire, vasculaire et cutané. Les principaux signes caractéristiques sont une hypermobilité articulaire, une hyperextensibilité cutanée et une fragilité tissulaire.

La nouvelle classification des syndromes d'Ehlers–Danlos publiée en 2017 décrit 13 sous-types [1]. Les principaux types sont le syndrome d'Ehlers–Danlos de type classique et le syndrome d'Ehlers–Danlos hypermobile, représentant 90 % des cas. Le syndrome d'Ehlers–Danlos vasculaire

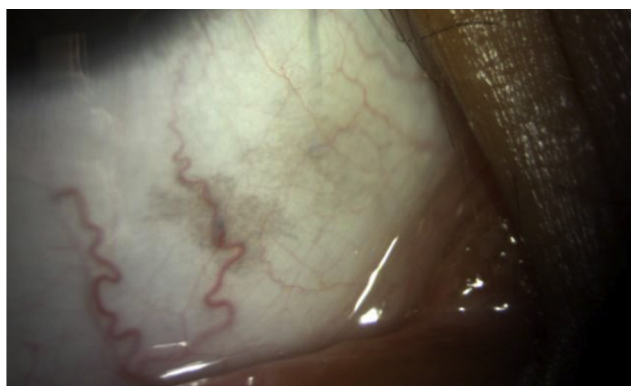


Figure 1. Taches sclérales ardoisées.

représente moins de 5 % des cas [2]. Un des types de syndromes d'Ehlers–Danlos, le syndrome de la cornée fragile, rare, est défini par des signes ophtalmologiques : cornée fine, kératocône ou kératoglobule, associés aux signes classiques d'Ehlers–Danlos de type hypermobilité articulaire ou à d'autres signes comme un décollement de rétine ou une myopie forte [1,3].

La plupart de ces syndromes sont de transmission autosomique dominante mais certains types sont de transmission récessive autosomique ou récessive liée à l'X. Des mutations causales ont été identifiées pour la plupart des sous types, notamment au niveau des gènes codant pour le collagène (majoritairement COL5A1, COL5A2 pour le syndrome d'Ehlers–Danlos de type classique) [1,4], ou dans des gènes codant pour des enzymes modifiant le collagène (comme PLOD1 ou TNXB) [1,2]. Pour chaque type clinique, des critères diagnostiques sont établis. Le diagnostic de présomption clinique peut être confirmé au niveau moléculaire dans la majorité des cas, sauf pour le syndrome d'Ehlers–Danlos de type hypermobile pour lequel aucune mutation spécifique n'a été retrouvée [1,5].

Au niveau ophtalmologique les signes cliniques décrits sont très divers et retrouvés dans différents types de syndrome d'Ehlers–Danlos. Plusieurs atteintes ont été retrouvées, notamment l'association à une myopie forte [6], des anomalies palpébrales [7] ou conjonctivales (conjonctivochalasis [8]), un syndrome sec [4,7,9,10], un amincissement cornéen [4], des taches ardoisées au niveau scléral [1,11] (Fig. 1), des luxations cristalliniennes [12] et un kératocône ou kératoglobule [13–16]. Des anomalies rétinienne (stries angioïdes [17], déchirures rétinienne [9,18,19]), une élévation de la pression oculaire, un glaucome [20] et des anomalies oculomotrices de type strabisme [9] ont également été décrites. Certains signes cliniques constituent même des critères diagnostiques majeurs ou mineurs pour plusieurs syndromes d'Ehlers–Danlos (Tableau 1) [1].

L'objectif de cette étude était de décrire et d'analyser les principales manifestations ophtalmologiques retrouvées dans une cohorte de 21 patients suivis pour maladie d'Ehlers–Danlos dans notre service.

Patients et méthodes

Cette cohorte analysait de manière rétrospective 21 patients consécutifs (17 femmes et 4 hommes) suivis

pour la maladie d'Ehlers–Danlos et vus en consultation d'ophtalmologie à l'hôpital Necker, d'avril 2016 à novembre 2017. La majorité des patients étaient suivis en consultation de génétique au centre de référence des maladies héréditaires du tissu conjonctif (à l'hôpital Raymond Poincaré à Garches) et étaient adressés pour examen ophtalmologique dans le cadre de leur syndrome d'Ehlers–Danlos.

L'âge moyen des patients lors de la consultation était de 25,95 ans (12–47) (Tableau 2). Lors de la consultation, un bilan exhaustif était réalisé et comportait la recherche de signes fonctionnels, un bilan orthoptique avec examen oculomoteur et recherche d'insuffisance de convergence ainsi qu'un examen ophtalmologique complet avec mesure de l'acuité visuelle, examen du segment antérieur à la lampe à fente, évaluation du Break up time (BUT), pachymétrie et examen du fond d'œil avec rétinographies et OCT.

Pour la plupart des patients, il s'agissait d'un syndrome d'Ehlers–Danlos de type hypermobile (14 patients), un des patients présentait un syndrome d'Ehlers–Danlos vasculaire, un patient un syndrome d'Ehlers–Danlos cyphoscoliotique, et un de type arthrochalasique (Tableau 3).

Le diagnostic clinique de syndrome d'Ehlers–Danlos a été porté lors d'une consultation clinique et génétique, les patients présentant les critères généraux permettant de poser le diagnostic. Nous n'avons pas de confirmation moléculaire pour les patients vus en consultation. La majorité des patients présentaient un syndrome d'Ehlers–Danlos mobile, donc sans mutation génétique causale connue. Un génotypage avec analyse du panel de gènes associés aux maladies du tissu conjonctif était en cours pour quasiment la totalité des patients (19 patients).

Résultats

Dans notre série, 19 patients (90,5 %) présentaient des manifestations ophtalmologiques, toutes atteintes oculaires confondues.

Acuité visuelle et bilan orthoptique

L'acuité visuelle moyenne était de 0,87 ($<0,1$ –1) et l'équivalent sphérique moyen était de $-0,64$ (-11 ; $+6$). Il y avait deux cas de myopie forte (patients 2 et 18) dont un cas avec décollement de rétine bilatéral opéré dans l'enfance et amblyopie séquellaire (patient 2).

Les troubles oculomoteurs étaient la caractéristique la plus fréquemment retrouvée : ils étaient présents chez 15 patients (71,4 %). Parmi ces troubles oculomoteurs, il s'agissait le plus souvent d'une insuffisance de convergence, retrouvée chez 13 patients (61,9 %). Deux autres patients présentaient un strabisme convergent (9,5 %) (Tableaux 4, 6 et 7, 6 et 7).

Examen ophtalmologique biomicroscopique

À l'examen ophtalmologique à la lampe à fente, les caractéristiques les plus fréquentes étaient les taches ardoisées sclérales retrouvées chez huit patients (38 %) et un syndrome sec retrouvé chez sept patients (33 %). Parmi les patients atteints de syndrome sec, deux patients avaient un Break-up time diminué inférieur à 10 secondes et cinq

Tableau 1 Caractéristiques génétiques et cliniques des principaux syndromes d'Ehlers–Danlos (d'après la classification de 2017).

Type	Hérédité	Gènes	Critères majeurs	Critères mineurs
SED classique	AD (Autosomique dominant)	Majeur : <i>COL5A1</i> Rare : <i>COL1A1</i>	hyperextensibilité cutanée (HEC) hypermobilité articulaire généralisée (HAG)	Ecchymoses spontanées, fragilité cutanée, peau douce, sphéroïdes sous cutanés, hernie, antécédent (ANTCD) 1 ^{er} degré
SED classique-like	AR (Autosomique récessif)	<i>TNXB</i>	HEC, HAG, ecchymoses spontanées	Difformités pied, œdème des jambes, faiblesse musculaire, polyneuropathie axonale, atrophie musculaire mains et pieds, clinodactylie, brachydactylie, prolapsus rectal/utérin/vaginal
Cardio- valvulaire	AR	<i>COL1A2NMD</i>	HEC, HAG, atteinte cardiovalvulaire	Hernie inguinale, pectus excavatum, dislocations articulaires, déformation des pieds
Vasculaire	AD	Majeur : <i>COL3A1</i> Rare : <i>COL1A1</i>	ANTCD familiaux, rupture artérielle jeune, perforation sigmoïde spontanée, rupture utérine, fistule sinus caverneux	Ecchymoses spontanées, peau fine, pneumothorax spontané, acrogérie, pied bot, luxation congénitale de hanche, hypermobilité, rupture tendineuse et musculaire, kératocône, fragilité gingivale, varices précoces
Hypermobile	AD	Non connu	HAG ; ≥ 2 parmi : peau douce, HEC, stries, papules piézogéniques, hernie, cicatrisation atrophique, prolapsus pelvien, chavachement dentaire, arachnodactylie, prolapsus valve mitrale, dilatation racine aortique ; complications musculosquelettiques	
Arthrochaliasique	AD	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	HAG, HEC, luxation congénitale de hanche	Hypotonie, cyphoscoliose, ostéopénie, contusions cutanées
Dermato- sparaxique	AR	<i>ADAMTS2</i>	Fragilité cutanée extrême, trait cranio-facial, peau affaissée, plissement palmaire, hernie ombilicale, retard de croissance, membres courts, complications périnatales	Peau douce, HEC, HAG, cicatrices atrophiques, fragilité viscérale, retard développement moteur, ostéopénie, hirsutisme, anomalies dentaires, troubles de la réfraction (myopie, astigmatisme), strabisme
Cyphoscoliotique	AR	<i>PLOD1 FKBP14</i>	Hypotonie musculaire congénitale, cyphoscoliose congénitale, HAG	HEC, ecchymoses, rupture/anévrisme artériel, ostéopénie, sclères bleutées, hernie, déformation pectus, habitus marfanoïde, pied bot, troubles de la réfraction (myopie, hypermétropie)

Tableau 1 (suite)

Type	Hérédité	Gènes	Critères majeurs	Critères mineurs
Cornée fragile	AR	<i>ZNF469 PRDM5</i>	Cornée fine, Kératocône précoce, Kératoglobe, sclères bleutées	Myopie, décollement de rétine, surdité, dysplasie de hanche, hypotonie, scoliose, arachnodactylie, hypermobilité, hallux valgus, peau douce, contractures des doigts
Musculocontractural AR		<i>CHST14 DSE</i>	Contractures cong�nitaless, traits cranio-faciaux, HEC, ecchymoses, fragilité cutanée	Dislocations, déformations pectus et rachis, pieds bots, singularité des doigts, hématomes sous-cutanés, constipation, diverticulose, pneumothorax, n�phrolithiasie, hydronéphrose, cryptorchidie, strabisme, glaucome, erreurs de réfraction

Tableau 2 Age moyen lors de la consultation.

Sexe	Moyenne	SD	Min	Max
Masculin	17	1,58	15	19
Féminin	28,05	11,99	10	47
Total	25,95	11,65	10	47

avaient un Short Break-up time (SBUT) inférieur à 5 secondes.

La pression intra oculaire (PIO)  tait en moyenne à 13 mmHg (8–18), et il n’y avait aucun cas d’hypertonie ou de glaucome. La pachymétrie moyenne était de 539,25  m (365–612). Un seul patient présentait un kératoglobe

bilatéral (patient 20), avec une pachymétrie moyenne de 365,5 (4,8 %).

La myopie forte était présente chez deux patients (9,5 %) et était associée à un antécédent de décollement de rétine rh gmatog ne bilatéral opéré chez un patient (4,8 %). Aucun patient ne présentait de stries angio ides à l’examen du fond d’œil. Des anomalies du fond d’œil étaient présentes uniquement chez les deux patients présentant une myopie forte, à type de conus myopique (9,5 %) (Tableaux 5–7).

Discussion

Notre cohorte portait sur 21 patients consécutifs vus en consultation d’ophtalmologie dans le cadre du suivi de

Tableau 3 Caractéristiques démographiques des patients et type de syndrome d’Ehlers–Danlos.

Patient	Sexe	Age	Type Ehlers–Danlos
1	Féminin	19	hypermobile
2	Féminin	44	hypermobile
3	Féminin	12	hypermobile
4	Féminin	12	hypermobile
5	Féminin	37	
6	Féminin	28	hypermobile
7	Féminin	29	
8	Féminin	16	hypermobile
9	Féminin	35	forme rare
10	Féminin	12	hypermobile
11	Masculin	16	hypermobile
12	Féminin	39	
13	Masculin	15	hypermobile
14	Masculin	18	hypermobile
15	Féminin	32	hypermobile
16	Masculin	19	hypermobile
17	Féminin	30	hypermobile
18	Féminin	47	arthrochalasique
19	Féminin	32	hypermobile
20	Féminin	10	cyphoscoliotique
21	Féminin	43	vasculaire

Tableau 4 caractéristiques démographiques des patients, acuité visuelle, réfraction et examen orthoptique.

Nom	sexe	Age	Acuité visuelle OD	Acuité visuelle OG	Equivalent Sphérique (moyenne)	Trouble oculomoteur	Insuffisance convergence
1	Féminin	19	1,0	1,0		Non	Non
2	Féminin	44	0,3	< 0,1	– 11	Oui	Non
3	Féminin	12	1,0	1,0	– 0,5	Oui	Oui
4	Féminin	12	0,9	1,0	0,75	Oui	Oui
5	Féminin	37	1,0	1,0	– 0,75	Oui	Oui
6	Féminin	28	1,0	1,0	0	Oui	Oui
7	Féminin	29	0,25	0,25	0,75	Oui	Oui
8	Féminin	16	1,0	0,9	0	Oui	Oui
9	Féminin	35	1,0	0,9		Oui	Oui
10	Féminin	12	1,0	1,0	0,5	Oui	Oui
11	Masculin	16	1,0	1,0	1,5	Oui	Oui
12	Féminin	39	1,0	1,0	– 3,25	Oui	Oui
13	Masculin	15	1,0	1,0	6	Non	Non
14	Masculin	18	1,0	1,0		Non	Non
15	Féminin	32	1,0	1,0	2,5	Non	Non
16	Masculin	19	0,8	0,8		Oui	Non
17	Féminin	30	1,0	0,5	0,75	Oui	Oui
18	Féminin	47	1,0	0,3	3,25	Oui	Oui
19	Féminin	32	1,0	1,0	– 9,25	Non	Non
20	Féminin	10	1,0	1,0	– 0,75	Non	Non
21	Féminin	43	1,0	1,0	– 1,5	Oui	Oui

Tableau 5 Caractéristiques cliniques retrouvées à l'examen ophtalmologique.

Patient	Taches ardoisées	Syndrome sec	SBUT	Pachymétrie moyenne	Stries angioïdes	Anomalies Fond d'oeil
1	Oui	Non	Non		0	Non
2	Oui	Oui	Non	562,5	0	Oui conus myopique
3	Non	Non	Non		0	Non
4	Oui	Non	Non	572	0	Non
5	Non	Oui	Non	566,5	0	Non
6	Non	Non	Non		0	Non
7	Non	Oui	Oui		0	Non
8	Non	Oui	Oui	505,5	0	Non
9	Non	Oui	Oui	586	0	Non
10	Oui	Non	Non	562	0	Non
11	Oui	Non	Non	517,5	0	Non
12	Non	Oui	Oui	560	0	Non
13	Non	Non	Non	585	0	Non
14	Oui	Non	Non	507	0	Non
15	Oui	Non	Non		0	Non
16	Non	Non	Non	511	0	Non
17	Non	Non	Non	611,5	0	Non
18	Non	Non	Non	572	0	Non
19	Non	Non	Non	513,5	0	Oui conus myopique
20	Non	Non	Non	365,5	0	Non
21	Oui	Oui	Oui	530,5	0	Non

Tableau 6 Caractéristiques cliniques retrouvées à l'examen clinique orthoptique et ophtalmologique.

Caractéristiques	Moyenne	Min–max
Age	25,95	10–47
Acuité visuelle	0,87	< 0,1–1
Equivalent sphérique	– 0,64	– 11 ; +6
Pachymétrie	539,25	365–612

Tableau 7 Caractéristiques cliniques retrouvées à l'examen clinique orthoptique et ophtalmologique.

Caractéristiques	Total #	%
Anomalie ophtalmologique	19	90,5 %
Tâches ardoisées	8	38 %
Syndrome sec	7	33 %
SBUT	5	24 %
Troubles oculomoteurs	15	71,4 %
Insuffisance de convergence	13	61,9 %
Stries angioïdes	0	0 %
Myopie forte	2	9,50 %

leur syndrome d'Ehlers–Danlos. Les patients étaient jeunes (25,95 ans en moyenne), et étaient majoritairement de sexe féminin (80,9 %, 17 patients et 4 patients de sexe masculin). La plus grande prévalence féminine des syndromes d'Ehlers–Danlos a déjà été décrite dans des études épidémiologiques [21]. Dans notre série, il y avait un ratio de 4 femmes pour 1 homme.

Les patients suivis ont bénéficié d'un examen orthoptique et ophtalmologique complet lors de la consultation. Les patients présentaient très fréquemment des signes ophtalmologiques. 19 patients (90,5 %) présentaient des manifestations ophtalmologiques, toutes atteintes oculaires confondues.

À l'examen orthoptique, 15 patients présentaient un trouble oculomoteur (71,4 %) et la principale anomalie retrouvée était une insuffisance de convergence retrouvée chez plus de 60 % des patients (13 patients). Deux autres patients présentaient un strabisme convergent (9,5 %). Des troubles oculomoteurs, à type de strabisme convergent ou divergent ont été décrits chez les patients atteints de syndrome d'Ehlers–Danlos [9,10,22], ainsi que dans d'autres maladies du tissu conjonctif comme la maladie de Marfan [23] mais à notre connaissance, l'association à une insuffisance de convergence n'a pas été spécifiquement décrite. Cette association fréquemment retrouvée dans notre cohorte justifie sa recherche par la réalisation d'un examen ophtalmologique oculomoteur et d'un bilan orthoptique chez les patients atteints de syndrome d'Ehlers–Danlos.

À l'examen ophtalmologique du segment antérieur, la principale anomalie retrouvée était un syndrome sec par instabilité du film lacrymal, retrouvé chez un tiers des patients (7 patients), ce qui est un nombre important, d'autant plus que les patients étaient jeunes et que l'instabilité du film lacrymal était importante dans la majorité des cas (SBUT : Break up time inférieur à 5 secondes

chez cinq patients sur les sept atteints de syndrome sec). Cette association a déjà été décrite dans plusieurs séries [4,7,9,10] et sa fréquence élevée, y compris à un jeune âge, justifie sa recherche lors d'un examen ophtalmologique pour la dépister et la traiter précocement afin d'éviter des atteintes cornéennes secondaires.

Des tâches ardoisées sclérales étaient retrouvées chez 38 % des patients. Elle sont également souvent décrites dans ces syndromes, l'aspect de « sclère bleutée » faisant même partie des critères diagnostiques de certains types de syndromes d'Ehlers–Danlos [1,7,11]. Il est nécessaire d'examiner soigneusement toute la surface conjonctivale afin de rechercher les tâches sclérales.

Ainsi, l'examen ophtalmologique de ces patients présente également un intérêt diagnostique puisqu'il peut apporter des éléments cliniques en faveur d'un syndrome d'Ehlers–Danlos, qu'il n'est parfois pas possible de confirmer par l'étude génétique.

Deux cas de myopie forte, dont un compliqué de décollement de rétine bilatéral, ont été retrouvés dans notre cohorte. L'association à une myopie forte, pouvant être compliquée de déchirure ou de décollement rétinien, a été rapportée dans plusieurs séries [9,18,19]. Bien qu'elle rentre dans les critères diagnostiques mineurs de certains types de syndrome d'Ehlers–Danlos [1], sa fréquence et son association avec cette maladie restent rares [9], ce qui est également le cas dans notre cohorte.

Il y avait un cas de kératoglobe bilatéral dans notre série, associé à un syndrome d'Ehlers–Danlos de type cyphoscoliotique. Cette déformation sévère de la cornée, déjà décrite [9,16], reste rare [9] et cela est également vérifié dans notre cohorte.

La mesure de la pachymétrie était en moyenne normale dans notre cohorte, ce qui est concordant avec d'autres études [24,25], et discordant avec une autre étude qui retrouvait une cornée significativement plus fine chez les patients atteints de syndrome Ehlers–Danlos de type classique [4]. Cela peut s'expliquer par des critères de sélection différents des patients (patients présentant un syndrome d'Ehlers–Danlos de type classique pour l'autre étude) et par la petite taille de notre cohorte. Mais même si certaines modifications de microstructure cornéenne ont été décrites, l'association à un amincissement significatif et une déformation cornéenne importante reste peu fréquente [9], hormis pour le syndrome d'Ehlers–Danlos de type syndrome de la cornée fragile [3,15].

Au niveau rétinien, aucun patient ne présentait de stries angioïdes à l'examen du fond d'œil.

Cette association, bien que fréquemment décrite dans d'autres maladies du tissu conjonctif comme la maladie de Marfan et le pseudoxanthome élastique, a été assez peu rapportée dans les syndromes d'Ehlers–Danlos [17,26], ce qui est confirmé dans notre cohorte.

Conclusion

Cette étude rapporte un taux élevée d'insuffisance de convergence et de syndrome sec chez les patients atteints de syndromes d'Ehlers–Danlos, ce qui souligne l'importance d'un bilan orthoptique et ophtalmologique complet afin de dépister et traiter ces atteintes. Cet examen peut

également apporter des arguments cliniques au diagnostic, qu'il n'est pas toujours possible de confirmer sur le plan moléculaire. Les complications oculaires graves de ce syndrome restent rares, mais les atteintes initiales méritent un dépistage précoce pour une meilleure prise en charge.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175:8–26.
- [2] Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D, Alaerts M, Van Laer L, Loeys BL. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers–Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg* 2017;6:582–94.
- [3] Ramappa M, Wilson ME, Rogers RC, Trivedi RH. Brittle cornea syndrome: a case report and comparison with Ehlers–Danlos syndrome. *J AAPOS* 2014;18:509–11.
- [4] Villani E, Garoli E, Bassotti A, Magnani F, Tresoldi L, Nucci P, et al. The cornea in classic type Ehlers–Danlos syndrome: macro- and microstructural changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:8062–8.
- [5] Castori M. Ehlers–Danlos Syndrome, hypermobility type: an underdiagnosed hereditary connective tissue disorder with mucocutaneous, articular, and systemic manifestations. *ISRN Dermatol* 2012:2012.
- [6] Gharbiya M, Moramarco A, Castori M, Parisi F, Celletti C, Marengo M, et al. Ocular features in joint hypermobility syndrome/Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type: a clinical and in vivo confocal microscopy study. *Am J Ophthalmol* 2012;154:593–6000.
- [7] Colombi M, Dordoni C, Venturini M, Ciaccio C, Morlino S, Chiarelli N, et al. Spectrum of mucocutaneous, ocular and facial features and delineation of novel presentations in 62 classical Ehlers–Danlos syndrome patients. *Clin Genet* 2017;92:624–31.
- [8] Whitaker JK, Alexander P, Chau DYS, Tint NL. Severe conjunctivochalasis in association with classic type Ehlers–Danlos syndrome. *BMC Ophthalmol* 2012;12:47.
- [9] Beighton P. Serious ophthalmological complications in the Ehlers–Danlos syndrome. *Br J Ophthalmol* 1970;54:263–8.
- [10] Koshio T, Miyake N, Hatamochi A, Takahashi J, Kato H, Miyahara T, et al. A new Ehlers–Danlos syndrome with craniofacial characteristics, multiple congenital contractures, progressive joint and skin laxity, and multisystem fragility-related manifestations. *Am J Med Genet A* 2010;152A:1333–46.
- [11] Jen M, Nallasamy S. Ocular manifestations of genetic skin disorders. *Clin Dermatol* 2016;34:242–75.
- [12] Sharma Y, Sudan R, Gaur A. Post traumatic subconjunctival dislocation of lens in Ehlers–Danlos syndrome. *Indian J Ophthalmol* 2003;51:185–6.
- [13] Robertson I. Keratoconus and the Ehlers–Danlos syndrome: a new aspect of keratoconus. *Med J Aust* 1975;1:571–3.
- [14] Lechner J, Porter LF, Rice A, Vitart V, Armstrong DJ, Schorderet DF, et al. Enrichment of pathogenic alleles in the brittle cornea gene, ZNF469, in keratoconus. *Hum Mol Genet* 2014;23:5527–35.
- [15] Al-Hussain H, Zeisberger SM, Huber PR, Giunta C, Steinmann B. Brittle cornea syndrome and its delineation from the kyphoscoliotic type of Ehlers–Danlos syndrome (EDS VI): report on 23 patients and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2004;124A:28–34.
- [16] Cameron JA. Corneal abnormalities in Ehlers–Danlos syndrome type VI. *Cornea* 1993;12:54–9.
- [17] Green WR, Friedman-Kien A, Banfield WG. Angioid streaks in Ehlers–Danlos syndrome. *Arch Ophthalmol* 1966;76:197–204.
- [18] Pemberton JW, Freeman HM, Schepens CL. Familial retinal detachment and the Ehlers–Danlos syndrome. *Arch Ophthalmol* 1966;76:817–24.
- [19] Bodanowitz S, Hesse L, Pöstgens H, Kroll P. Retinal detachment in Ehlers–Danlos syndrome. Treatment by pars plana vitrectomy. *Ophthalmologie* 1997;94:634–7.
- [20] Mitra A, Ramakrishnan R, Kader MA. Open angle glaucoma in a case of Type IV Ehler Danlos syndrome: a rarely reported association. *Indian J Ophthalmol* 2014;62:880–4.
- [21] Kulas Søborg M-L, Leganger J, Quitzau Mortensen L, Rosenberg J, Burcharth J. Establishment and baseline characteristics of a nationwide Danish cohort of patients with Ehlers–Danlos syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:763–7.
- [22] Avogaro P, Lauro S, Castellani A. Ehlers–Danlos Syndrome with some unusual skeletal abnormalities. *Clin Orthop Relat Res* 1969;65:183–90.
- [23] Izquierdo NJ, Traboulsi EI, Enger C, Maumenee IH. Strabismus in the Marfan syndrome. *Am J Ophthalmol* 1994;117:632–5.
- [24] McDermott ML, Holladay J, Liu D, Puklin JE, Shin DH, Cowden JW. Corneal topography in Ehlers–Danlos syndrome. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:1212–5.
- [25] Pesudovs K. Orbscan mapping in Ehlers–Danlos syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:1795–8.
- [26] Singman EL, Doyle JJ. Angioid streaks are not a common feature of Ehlers–Danlos syndrome. *JAMA Ophthalmol* 2018.