

Le syndrome d'Ehlers-Danlos : diagnostic et prise en charge

Ehlers-Danlos syndrome: diagnosis and management

S. Slimani*, B. Combe*

Le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) comprend un groupe hétérogène d'affections héréditaires du tissu conjonctif qui partagent plus ou moins complètement un tableau comportant une fragilité cutanée, articulaire, vasculaire, voire même des viscères. Il a été décrit pour la première fois par Tschernogubow en 1891, puis par Ehlers en 1901 et Danlos en 1908, mais ce n'est que durant les années 1930 que ce syndrome a gagné l'intérêt de la communauté scientifique. Durant les années 1950, il a été rapporté l'existence d'un déficit congénital en lysyl-hydroxylase, qui intervient dans le métabolisme du collagène. Plusieurs mutations des gènes structuraux du collagène et des gènes permettant une formation correcte des fibrilles de collagène et des composants non fibrillaires de la matrice extracellulaire non collagénique ont été par la suite individualisées.

Épidémiologie. Classification de Villefranche

La prévalence est estimée à environ une naissance pour 5 000. Cependant, l'incidence augmente nettement si le clinicien est averti. Il n'existe pas de prédisposition ethnique.

Une première classification proposée à Berlin (1) comporte 10 formes et a été remplacée par celle de Villefranche (2) qui distingue 6 formes, selon l'expression clinique, le mode de transmission et le gène incriminé (**tableau I**). Les 3 premières formes sont de loin les plus connues, les autres étant extrêmement rares et ne dépassant pas le stade de cas isolément rapportés (**tableau II**). Des formes de chevauchement, ne pouvant être clairement classées dans une catégorie précise, semblent exister.

* Département d'immuno-rhumatologie, hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier.

Tableau I. Classification des SED de Villefranche (2).

Ancienne classification	Nouvelle nosologie	Clinique	Cause génétique ou moléculaire	Transmission	Fréquence	OMIM
I et II	Classique	– Hyperextensibilité de la peau – Cicatrices atrophiques – Hypermobilité des articulations	Mutation des gènes COL5A1 ou COL5A2	AD	Commune	130000 et 130010
III	Hypermobilité	– Hyperextensibilité variable de la peau – Hypermobilité généralisée des articulations – Arthralgies chroniques	?	AD	Commune	130020
IV	Vasculaire	– Peau mince et translucide – Fragilité ou rupture des artères, de l'intestin ou de l'utérus – Aspect caractéristique de la face	Mutation du gène COL3A1	AD	Commune	130050
VI	Cypho-scoliotique	– Articulations lâches – Hypotonie musculaire sévère à la naissance – Scoliose à la naissance – Fragilité de la sclérotique – Rupture du globe oculaire	Déficit en lysyl-hydroxylase	AR	Rare	225400
VIIA et VIIB	Arthro-chalasiq	– Hypermobilité sévère des articulations avec subluxations récurrentes – Luxation congénitale bilatérale des hanches	Délétion de l'exon 6 dans COL1A1 ou COL1A2	AD	Rare	130060

COL: collagène; AD: autosomique dominante; AR: autosomique récessive; OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man.

Points forts⁺⁺

- » Le syndrome d'Ehlers-Danlos est un groupe hétérogène de maladies du tissu conjonctif, caractérisé par une anomalie de la synthèse du collagène et entraînant une hyperextensibilité cutanée, une hypermobilité articulaire, une fragilité vasculaire ainsi qu'une atteinte variable des autres viscères.
- » Des avancées ont été réalisées ces dernières années dans le domaine de la recherche moléculaire.
- » La classification actuelle de Villefranche inclut six formes.
- » La forme "hypermobile" (anciennement de type III) est la forme la plus fréquente et mérite une attention particulière.
- » La prise en charge comporte, outre l'information claire du malade, une kinésithérapie douce.

Mots-clés

Ehlers-Danlos
Hypermobilité articulaire
Hyperétirabilité cutanée
Collagène
Maladies orphelines

Sémiologie du syndrome d'Ehlers-Danlos

Les principales caractéristiques cliniques du SED sont présentes à des degrés variables dans chaque forme, incluant une hyperétirabilité cutanée, une fragilité et une atrophie cutanées, une hypermobilité articulaire et, parfois, une fragilité des autres tissus conjonctifs du corps.

Hyperétirabilité cutanée

Ce signe est présent dans presque toutes les formes de SED (absent dans la forme cypho-scoliotique et non constant dans la forme hypermobile). La peau est habituellement mince et lisse mais surtout hyperélastique (s'étend aisément à l'étirement et reprend sa forme initiale après relâchement). La cicatrisation des plaies est retardée et il en résulte une formation de cicatrices atrophiques, particulièrement visibles aux faces d'extension des genoux et des coudes. Dans la forme cypho-scoliotique, la peau n'est pas hyperextensible, mais elle est lisse et transparente, laissant entrevoir le réseau veineux sous-cutané sur le thorax, sur l'abdomen et sur les extrémités.

Hyperétirabilité musculo-squelettique

Elle est souvent généralisée et d'importance variable selon la sévérité de la forme. Cette laxité est appréciée par le score de Beighton en 9 points (score positif s'il est supérieur ou égal à 5) [tableau III, figures 1A à 1E]. Une luxation congénitale (des hanches en particulier) peut survenir. L'hypotonie musculaire résultant du relâchement tendineux peut entraîner un retard au développement moteur. Les luxations et les entorses sont fréquentes pendant l'enfance. Elles surviennent spontanément ou à la suite de traumatismes minimes et peuvent conduire à des interventions chirurgicales répétées, souvent sur les ligaments, soldées par un échec. Toutes les articulations peuvent être touchées, les extrémités en particulier, mais aussi le rachis, les articulations costo-vertébrales, costo-sternales, les clavicules et les articulations temporo-mandibulaires. Dans les

cas extrêmes, on peut observer des pieds bots, des gonflements articulaires, voire une arthrose sévère et précoce. Les tendinites achilléennes sont fréquentes et résistent au traitement.

Douleurs musculo-squelettiques

Elles sont très fréquentes, voire quasi constantes dans la forme hypermobile. Il s'agit d'arthromyalgies permanentes, pouvant être aggravées autant par le mouvement que par l'immobilisation. Elles sont souvent diffuses et symétriques et prédominent aux membres inférieurs, mais le squelette axial peut être touché. Elles sont probablement dues à l'augmentation des sollicitations exercées sur les tendons et les capsules articulaires. Certaines études ont suggéré aussi que la proprioception dans les articulations de patients atteints de SED est altérée.

Fatigabilité

La fatigabilité se présente sous la forme d'une asthénie et d'une sensation de faiblesse musculaire et d'épuisement. Elle est maximale en fin de

Keywords

Ehlers-Danlos
Joint hypermobility
Skin hyperextensibility
Collagen
Orphan diseases

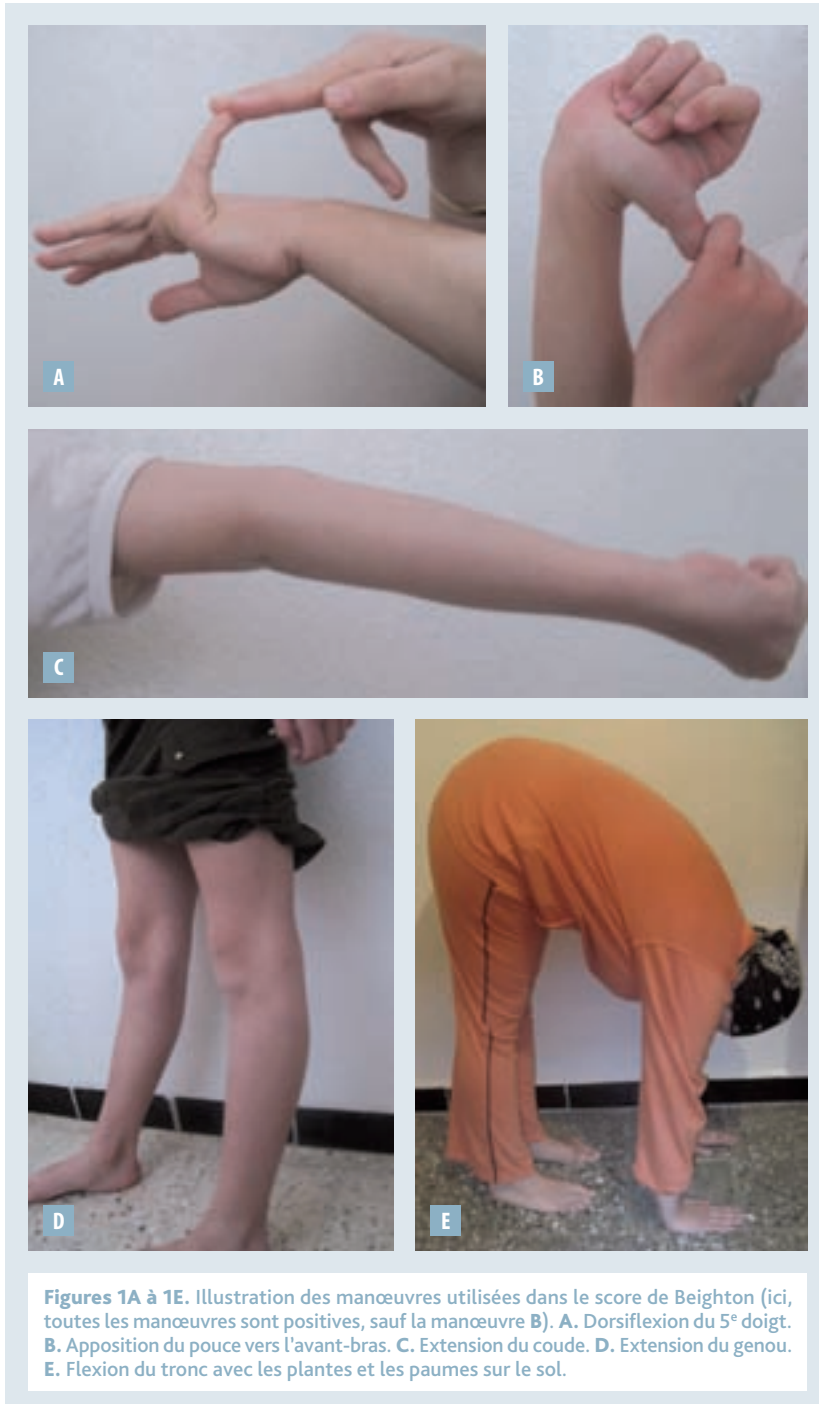
Tableau II. Autres formes (plus rares) de SED (2).

Ancienne classification	Trait principal	Cause génétique ou moléculaire	Transmission	OMIM
V	Lié à l'X	?	XL	305200
VIII	Périodontal	?	AD	130080
X	SED avec déficit en fibronectine	?	?	225310
XI	Syndrome hypermobile familial	?	AD	147900
VIIA et VIIB	Forme progéroïde	XGPT1, B4GALT7	AR	130070

AD: autosomique dominante; AR: autosomique récessive.

Tableau III. Score de l'hypermobilité articulaire de Beighton (2).

Manœuvre	Négative	Positive
Dorsiflexion passive du 5 ^e doigt > 90°	0	1 (unilatérale), 2 (bilatérale)
Flexion passive du pouce vers l'avant-bras	0	1 (unilatérale), 2 (bilatérale)
Hyperextension > 10° du coude	0	1 (unilatérale), 2 (bilatérale)
Hyperextension > 10° des genoux	0	1 (unilatérale), 2 (bilatérale)
Flexion complète du tronc, genoux complètement étendus, avec les paumes complètement sur le sol	0	1
Score positif si ≥ 5		



journée et peut être aggravée par les myorelaxants. Elle serait due à l'inefficacité des contractions musculaires liée à la distensibilité des tendons. S'il est réalisé, l'électromyogramme est normal.

Ecchymoses

La fragilité vasculaire est une atteinte fréquente. Elle peut même dominer le tableau clinique chez les enfants. Il s'agit d'ecchymoses survenant facilement, récurrentes, multiples, donnant une coloration brunâtre de la peau. Les ecchymoses peuvent être associées à des saignements anormalement prolongés, contrastant avec un bilan de l'hémostase normal, puisqu'ils sont dus à une fragilité capillaire.

Autres manifestations

D'autres organes peuvent être atteints. On peut observer des hernies (inguinales, ombilicales, etc.), un prolapsus rectal, une déhiscence des plaies suturées. Rarement, des malformations cardiaques (*tableau IV*) peuvent être observées (prolapsus mitral).

Diagnostic positif

Le diagnostic des SED repose sur la clinique. L'hypermobilité articulaire est objectivée par les manœuvres de Beighton. Les autres atteintes (particulièrement cutanées et vasculaires) doivent systématiquement être recherchées, de même que l'existence de cas similaires dans la famille, afin de classer le SED, ce qui permet de fournir un pronostic et d'évaluer le risque de transmission à la descendance.

La biopsie cutanée avec étude histologique n'est pas indispensable si la clinique est évocatrice. Lorsqu'elle est réalisée, elle peut montrer une structure anormale des fibrilles de collagène, qui prennent un aspect épaissi et légèrement irrégulier.

Dans les formes classique, vasculaire et arthrochlasique, une étude génétique moléculaire peut être entreprise.

Diagnostic différentiel

Certaines maladies peuvent poser un problème de diagnostic différentiel avec le SED, mais le seul examen clinique suffit à établir la distinction.

Tableau IV. Manifestations rares des SED.

Organe	Manifestations
Cœur	Prolapsus de la valve mitrale
Gros vaisseaux	Anévrisme, rupture artérielle spontanée
Yeux	Hémorragies rétinienne, décollement de la rétine
Voies urinaires	Diverticules vésicaux, cystoptose
Tube digestif	Hernies, diverticules, perforations gastriques





► **Syndrome de Marfan** : dans ce syndrome, des antécédents familiaux de Marfan existent souvent. L'atteinte cutanée est très discrète ou inexistante. Le morphotype est évocateur (type marfanoïde). L'hyperétirabilité articulaire et ligamentaire est beaucoup plus discrète. Il s'y associe une atteinte oculaire (luxation du cristallin) et vasculaire (anévrisme de l'aorte). Bien qu'il soit moins fréquent, ce syndrome est beaucoup plus médiatisé que le SED.

► **Cutis laxa, ou hyperétirabilité cutanée isolée** : la peau revient très lentement à sa position initiale après relâchement ; elle n'est pas fragile et sa cicatrisation est normale.

► **Fibromyalgie** : à plusieurs occasions, des patients fibromyalgiques ont finalement été diagnostiqués comme ayant un SED de type "hypermobile". Les deux entités se ressemblent par la présence de douleurs "diffuses" permanentes, assez rebelles aux antalgiques, chez des femmes jeunes, sans anomalie biologique ou à l'imagerie, d'où l'intérêt de rechercher une hyperétirabilité articulaire devant tout tableau de fibromyalgie.

► **Syndrome d'hypermobilité bénigne** : celle-ci est une hypermobilité articulaire isolée, sans conséquence fonctionnelle si ce n'est le développement d'arthralgies, présente souvent dès l'enfance. Elle est extrêmement fréquente (4 à 13 % de la population), prédomine chez la femme jeune et s'améliore avec l'âge. Elle semble plus fréquente chez les Africains et les populations du Moyen-Orient et du Maghreb. Une composante héréditaire autosomique dominante existe dans la plupart des cas. Certains auteurs considèrent le syndrome d'hypermobilité bénigne comme une forme légère du SED de type "hypermobile", sans conséquence pathologique.

Pathogénie

Le SED est extrêmement hétérogène, aussi bien sur le plan clinique que moléculaire (3, 4). Plusieurs anomalies de l'expression ou de la structure des collagènes de type I (dans le SED arthro-chalasiatique), III (SED vasculaire) et V (SED classique) et des anomalies enzymatiques post-transcriptionnelles (SED cyphoscoliotique) ont été identifiées (*tableaux I et II*). Dans les autres formes (SED hypermobile, lié à l'X, périodontal, avec déficit en fibronectine), l'anomalie génétique en cause n'a pas été individualisée (3, 4).

Prise en charge

Il n'existe pas de traitement curatif du SED ; cependant, des recommandations préventives existent, communes à toutes les formes. Ces recommandations, bien qu'elles n'aient pas été évaluées sur de larges séries de patients ayant un SED, sont fondées sur une certaine logique et une certaine expérience clinique, et elles sont approuvées par la plupart des experts du SED.

Prise en charge de l'atteinte cutanée

Les enfants présentant une fragilité cutanée sévère doivent porter des coussinets et des bandages sur le front, le menton et les genoux afin d'éviter les lacérations. Les plaies doivent être refermées sans tension, si possible en 2 couches, et les points de suture doivent être nombreux et laissés suffisamment longtemps pour éviter les relâchements.

Prise en charge de l'atteinte vasculaire

Les patients présentant des ecchymoses multiples doivent être encouragés à éviter les sports de contact, les exercices violents et les médicaments interférant avec les mécanismes de l'hémostase. Les explorations vasculaires invasives comme la coronarographie sont contre-indiquées car elles peuvent entraîner une rupture vasculaire. Les indications chirurgicales sont à reconsidérer en prenant en compte la fragilité vasculaire excessive. Il n'existe pas de traitement préventif particulier à administrer en préopératoire. Une supplémentation en acide ascorbique pourrait diminuer la fragilité vasculaire chez certains patients, du fait de sa capacité à augmenter in vitro la synthèse de collagène par les fibroblastes (5, 6).

Prise en charge de l'atteinte musculo-squelettique

Chez les patients présentant une hypotonie musculaire ou un retard du développement moteur, un programme rééducatif est indispensable. Des exercices musculaires doux comme la natation sont utiles afin d'améliorer le développement et la coordination musculaires. Les sports nécessitant des contraintes lourdes (ballet, gymnastique, sports de contact) sont à éviter. La plongée sous-marine

Annoncez vous !

Des annonces professionnelles gratuites pour les étudiants

Contactez Valérie Glatin
au 01 46 67 62 77
ou faites parvenir
votre annonce par mail
à vglatin@edimark.fr

Tableau V. Les SED : diagnostic et prise en charge en bref.

Quand y penser ?	<ul style="list-style-type: none"> • Notion d'hyperextensibilité cutanée • Laxité anormale des articulations • Histoire de luxations/entorses à répétition • Parfois : fatigue et douleur musculaire résistant aux AINS
Comment le confirmer ?	<ul style="list-style-type: none"> • Clinique +++ : score de Beighton \geq 5 • Dans les cas douteux : biopsie cutanée avec analyse histologique
Quelle prise en charge pratique ?	<ul style="list-style-type: none"> • Étude génétique dans les formes classique, vasculaire et arthrochlasique • Formes légères : exercices musculaires doux (natation), antalgiques, précautions en cas d'intervention chirurgicale sur les viscères • Formes sévères : adaptation de l'environnement, orthèses, coussinets, éviction des explorations invasives

est proscrite en raison du risque de pneumothorax. Les AINS améliorent la douleur articulaire, mais leur utilisation peut être freinée par leur action antiagrégante plaquettaire, qui peut aggraver la fragilité vasculaire. L'utilisation du paracétamol est préférée. Dans les formes douloureuses chroniques, seuls les antalgiques des paliers II et III sont efficaces. En fonction de la symptomatologie, des orthèses plantaires ou des membres supérieurs peuvent être utilisées, mais avec soin, pour éviter d'exercer des pressions importantes sur la peau. Dans les formes graves, l'adaptation de l'environnement peut s'avérer utile pour diminuer le risque de blessure et de chute.

Prévention des gestes inutiles

La réalisation d'une coloscopie ou d'un lavement est contre-indiquée, sauf en cas d'urgence. L'indication des gestes endo-utérins doit toujours être rediscutée compte tenu de la fragilité de l'endomètre ; de même, la pose d'un stérilet est contre-indiquée. La chirurgie ligamentaire s'accompagne d'un risque élevé d'échec ou de récurrence chez ce type de malades. Les manipulations vertébrales, en particulier cervicales, doivent être interdites. Le médecin traitant

doit être sensibilisé aux risques éventuels des gestes invasifs et des possibles complications après le geste, du fait de la friabilité tissulaire.

Enfin, un soutien psychologique et comportemental ou même une psychothérapie peuvent être utiles dans tous les types de SED afin d'aider les patients à faire face à leur vie quotidienne. Une information claire doit être transmise, particulièrement sur le caractère non évolutif de la pathologie. Les associations de malades peuvent être bénéfiques dans cette pathologie.

Conclusion (tableau V)

Cet ensemble de pathologies génétiques de transmission variable reste mal connu du corps médical, malgré une fréquence beaucoup plus élevée que celle d'autres maladies encore plus rares. Sa présomption de bénignité doit être reconsidérée du fait du handicap qui peut en découler. La prise en charge par une équipe ayant l'expérience de la maladie est souhaitable. L'information du patient et de son équipe soignante permet une prise en charge dans des conditions optimales, en évitant les dérapages thérapeutiques et en limitant le préjudice fonctionnel et esthétique. ■

Références bibliographiques

1. Beighton P, De Paepe A, Danks D et al. *International nosology of heritable disorders of connective tissue*, Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 1988;29:581-94.

2. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B et al. *Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology*, Villefranche, 1997. *Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-*

Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998; 77:31-7.

3. Burrows NP. *The molecular genetics of the Ehlers-Danlos syndrome*. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:99-106.

4. Pope FM, Burrow NP. *Ehlers-Danlos syndrome has varied molecular mechanisms*. *J Med Genet* 1997;34:400-10.

5. Miller RL, Elsas LJ, Priest RE. *Ascorbate action on normal and mutant human lysyl hydroxylases from cultured dermal fibroblasts*. *J Invest Dermatol* 1979;72:241-7.

6. Elsas LJ 2nd, Miller RL, Pinnell SR. *Inherited human collagen lysyl hydroxylase deficiency: ascorbic acid response*. *J Pediatr* 1978;92:378-84.