

Syndrome d'Ehlers-Danlos

Dépister, reconnaître, comprendre et faire comprendre. Actualisation Mars 2019

Professeur Claude Hamonet

Décrite par deux dermatologues, **Tschernogobov** en 1891 à Moscou puis **Ehlers**, en 1900, à Copenhague, Ehlers-Danlos est un état de réactivité particulier qui touche **l'ensemble du tissu conjonctif (collagène)** et, par conséquent, **tous les organes, sauf le cerveau** et le système nerveux.

Son origine est **héréditaire** et sa **transmission** est systématique **à tous les enfants** de parents dont un est atteint. C'est probablement une des raisons de sa **fréquence**. Elle touche **les deux sexes** avec des manifestations **plus importantes chez les femmes**.

Son diagnostic est **clinique** sur le regroupement d'un certain nombre de **signes caractéristiques**. Il peut être confirmé par une technique très spécialisée: la **microscopie électronique**, particulièrement développée en Belgique. **Les tests génétiques** (recherche de mutations) ne sont pas nécessaires aujourd'hui car ils sont négatifs dans la majorité des cas.

Du fait de la multiplicité des lésions, les **manifestations sont très nombreuses**, pouvant égarer le médecin vers d'autres diagnostics. Les plus évocatrices sont:

1-Des douleurs de tout le corps, permanentes et rebelles aux traitements, très variables avec possibilité de crises intenses, influencées par les mouvements, les facteurs hormonaux, le climat. Elles peuvent exister aussi au niveau des gencives, de l'œsophage, du vagin, des testicules.

2-Des sensations de fatigue intense, elles aussi variables, présentes dès le réveil, pouvant s'intensifier à tout moment dans la journée.

3-Des troubles du contrôle de la motricité avec maladresses, heurts d'obstacles, lâchage d'objets, chutes.

4-Une instabilité articulaire avec entorses, luxations ou subluxations («craquements» articulaires).

5-Une peau mince, douce au toucher, transparente (ce qui permet de voir les réseaux veineux dans le dos et au-dessus des seins,) **fragile** (blessures et écorchures fréquentes), **cicatrisant mal** (avec retard, laissant des **cicatrices très apparentes**, responsable du **lâchage des sutures chirurgicales**). Les **décharges électriques** au contact d'objets métalliques est la conséquence de cette minceur et de la perte de la fonction de protection contre l'électricité statique. Les **vergetures** sont souvent précoces, diffuses et importantes. La peau est **étirable** (les joues, les paupières supérieures, le cou, le coude, l'avant-bras, le dos de la main, le ventre, le dos du pied), mais de façon variable en épaisseur (une longueur égale à la moitié de ce que le pouce peut pincer, Ehlers) et en largeur avec extension jusqu'au poignet et aux métacarpiens, au dos de la main (Grahame). Ce test est souvent limité par l'hypersensibilité et/ou l'œdème des tissus. **Son absence ne permet pas d'éliminer le diagnostic** comme on le voit très souvent, par une manœuvre, de plus mal faite ou interprétée. Beaucoup de médecins sont persuadés que l'étirement cutané doit être

très important, à la suite de **l'erreur de Danlos** qui a décrit (Paris, 1905) une maladie («*pseudoxanthome élastique*») dans laquelle la peau est très étirable («*cutis laxa*») au lieu de celle qui, malgré cette confusion, porte son nom. Les cartilages des **oreilles** (parfois «*décollées*»), le **nez**, sont particulièrement souples.

6-Une **hypermobilité articulaire par laxité ligamentaire** qui est le signe le plus connu. Elle peut faire défaut. Certaines articulations (coudes, genoux, chevilles, plante des pieds) sont souvent limitées par des rétractions musculaires très évocatrices surtout si elles sont découvertes sur de jeunes enfants. **Les épaules et les hanches** sont les articulations les plus mobiles mais ne sont pas explorées par le test le plus communément utilisé. Cette hypermobilité peut **diminuer avec l'âge** et est difficile à mettre en évidence en cas de **douleurs articulaires**. Elle se manifeste aussi par une **luxation de l'extrémité inférieure du cubitus** qui est saillante (la présence de ce signe d'hyperlaxité facilite le dépistage familial). Les **scolioses** se rencontrent assez fréquemment, elles sont modérées (10 à 15 degrés), le plus souvent non évolutives, sans retentissement douloureux. Elles doivent être différenciées d'une rotation par hypermobilité d'Ehlers-Danlos par un cliché en position couchée. Au-delà d'un angle de Cobb à 30 degrés, un traitement par corset et kinésithérapie est nécessaire.

7-Des **hémorragies diffuses**. Elles sont cutanées (**ecchymoses**), survenant pour des traumatismes minimes, souvent passés inaperçues, **génitales, gingivales** au brossage des dents, nasales, urinaires, rectales (souvent favorisées par la présence d'**hémorroïdes**).

8-Des **hypersensorialités** des organes de l'audition (**hyperacousie**), de l'équilibre (**vertiges**), de l'odorat (**hyperosmie**) et de la **peau** (intolérance aux étiquettes des vêtements).

9-Les troubles **du sommeil** sont très fréquents, il s'agit surtout de **difficultés d'endormissement** et de réveils fréquents, plus rarement d'**hypersomnies**. Ils sont aggravés par les **douleurs** parfois très violentes la nuit et les décharges musculaires («*jambes sans repos*») et/ou **contractures douloureuses** expressions de la **dystonie**. Les **cauchemars** sont fréquents. Le **somnambulisme** peut s'observer, surtout chez l'enfant.

10-La dystonie (perturbation du contrôle de la **motricité «automatique»** non consciente) est très fréquente, souvent diagnostiquée à tort, d'épilepsie, de spasmophilie, voire d'hystérie. Elle se manifeste par des **contractions musculaires involontaires** responsables de mouvements sous la forme de **secousses**, parfois provoquées par une douleur ou un simple contact, de **fasciculations** (contractions musculaires spontanées visible, perceptibles sous la forme de frémissements mais sans déplacement du membre) de **la face** (autour des yeux surtout), des muscles des cuisses ou des avant-bras. Elle se traduit aussi par des **tremblements** au repos ou lors des mouvements, des **mouvements répétitifs alternés** et des lâchages brusques d'objets.

11-La dysautonomie est l'un des **désordres proprioceptifs très important** dans cette maladie. Elle regroupe un ensemble de manifestations exprimant un désordre des régulations contrôlées par le **système nerveux sympathique** (ou «*autonome*»). **La**

thermorégulation: troubles vasomoteurs des extrémités **avec pieds**), évoquant à tort un syndrome de Raynaud, **froids (mais aussi nez, oreilles, mains), sueurs, frilosité**, fièvres inexplicables alors que la **température de base est souvent basse** (35°C ou 36°C), des **bouffées de chaleur**, des vasodilatations des extrémités ou de la face avec douleurs et **gonflement local** sont fréquentes. Les **sécrétions naso-bucco-pharyngo-laryngées et bronchiques** sont concernées, soit dans le sens de la «*sécheresse*», soit dans celui de «*l'hypersécrétion*». La régulation des «*organes internes*» (artères, veines, lymphatiques, tube digestif, système urétero-vésico-sphinctérien, motricité pharyngo-laryngo-trachéo-bronchique) est également sous le contrôle du système neuro-végétatif, là aussi, des dysfonctionnements d'origine proprioceptive sont présents. Au niveau **cardio-vasculaire** c'est la **tachycardie** qui se traduit par des sensations de **palpitations** souvent pénibles et angoissantes et les **extra systoles** responsables de **douleurs précordiales** brèves à différencier. Le contrôle de la **tension artérielle** est également très affecté. Elle est instable, plutôt **basse avec des hypotensions** souvent mal supportées mais aussi des **pics tensionnels** qu'il ne faut pas confondre avec une hypertension. Ce sont probablement ces variations de la tension artérielle, couplées avec des accélérations du rythme cardiaque qui sont responsables des «**POTS**» (**Postural Orthostatic Syndromes**) avec, en station debout ou au moment de se lever, une sensation de malaise et de jambes très molles et souvent chute et perte brève de connaissance.

12-Les manifestations cardio-vasculaires. Les **anévrismes artériels** peuvent se rencontrer **dans tous les cas** de cette maladie et doivent être recherchés systématiquement: chez les adultes par des **angiIRM cérébrales** et des **angioscanners de l'aorte** et de ses branches et chez les enfants au-dessous de 15 ans par des **échodopplers artériels**. L'**insuffisance veineuse** est fréquente, des phlébites sont possibles souvent difficiles à diagnostiquer du fait de la fréquence des douleurs des mollets et d'images trompeuses aux angiodopplers. Les **fuites ou ballonnements valvulaires**, découverts par les échographies cardiaques, sont relativement fréquents sans évolution dans l'immense majorité des cas. L'insuffisance cardiaque est tout à fait exceptionnelle.

13-Les manifestations digestives sont nombreuses: fausses routes, dysphagie, éructations, brûlures rétrosternales (derrière le sternum au milieu du thorax) lors de la déglutition, **ballonnements** abdominaux, **constipation** ou **diarrhées** ou alternance des deux, difficultés de défécation ou, à l'inverse, **incontinence anale**, tout cela dans un contexte de douleurs. Les **reflux gastro œsophagiens**, particulièrement fréquents de jour ou de nuit, exposent à des fausses routes avec **inondations bronchiques** qui peuvent poser des problèmes respiratoires aigus chez les nourrissons en particulier. La fragilité des muqueuses digestives **interdisent toute investigation par endoscopie** à cause du risque d'accidents graves (hémorragies et/ou perforation). Les **calculs de la vésicule biliaire** doivent être systématiquement recherchés dès l'enfance. Leur apparition apparaît plus fréquente ici, du fait de la distension et du peu de contractilité de la vésicule. Ils exposent à des ruptures d'une paroi fragile responsable de **péritonites graves**. Ils doivent donc être retirés systématiquement. Les **appendicites**, comme les **vésiculites**, peuvent être **peu symptomatiques** et difficiles à diagnostiquer avec un risque de gangrène. Dans les deux cas, la présence d'une **hyperleucocytose**, même en l'absence de fièvre (ici souvent absente), doit conduire à

une **chirurgie** prudente. La question des troubles digestifs est complexe. **L'intolérance digestive alimentaire** (lactose, gluten...) et médicamenteuse, les **troubles de l'appétit** et de l'ingestion alimentaire à différencier de l'anorexie mentale, la fréquence et l'incurabilité fréquente La **flore intestinale** particulièrement importante ici du fait du **mégacolon** habituel dans la maladie joue possiblement un rôle et ouvre des perspectives thérapeutiques. Les **surcharges pondérales**, assez fréquentes, difficiles à réduire par les régimes habituels s'expliquent très probablement par une surcharge hydrique plutôt que graisseuse.

14-Les manifestations respiratoires tiennent une place importante. L'**essoufflement à l'effort** (montée d'escalier) est présent dans plus de 80% des cas du fait de l'absence d'information des centres respiratoires par les **mécanorécepteurs des genoux**. Il pourrait d'un **syndrome d'hyperventilation** avec diminution du CO₂ dans le sang souvent constaté par les pneumologues. Les **blocages**, souvent confondus avec des crises d'asthme sont dus à l'inhibition du muscle inspirateur le **diaphragme** par des douleurs siégeant sur des **côtes trop souples** du fait de leur atteinte puisqu'elles sont du tissu conjonctif. La **xiphoïde** située à l'extrémité inférieure du sternum, là où les deux arcs du rebord costal inférieur se rejoignent, est souvent très douloureux («*point d'Ehlers*»). La laxité tissulaire facilite l'organisation de bulles **d'emphysème** qui peuvent provoquer des **pneumothorax**, parfois récidivants, exigeant un traitement d'urgence. Les **volumes respiratoires** peuvent être modifiés avec une augmentation de l'air de réserve ce qui peut être un obstacle au mixage avec l'air inspiré et à l'oxygénation. Les **encombrements bronchiques** sont fréquents, surtout dans l'enfance, ainsi que les infections des bronches et des voies aériennes supérieures, ce qui est, en plus des facteurs mécaniques locaux, un argument en faveur d'une moindre défense face aux infections. L'oxygène sanguin est rarement modifié même aux tests de 6 minutes. Par contre la **diffusion de l'oxygène** vers le **cerveau** qui est un très gros consommateur et vers les muscles, est «*laborieuse*» dans des tissus distendus infiltrés d'œdème où il est dilué et dans des vaisseaux qui se contractent mal. C'est par la correction de l'**hypoxie cérébrale et musculaire** que l'on interprète les effets très positifs chez la plupart de ces patients d'une **oxygénothérapie** quotidienne sur les migraines, la fatigue, le sommeil, les troubles cognitifs, la dystonie. Les **pauses respiratoires** sont fréquentes, là aussi par manque d'information proprioceptive vers les centres respiratoires, particulièrement **pendant le sommeil** faisant discuter les apnées du sommeil.

15-Des altérations bucco-dentaires sont quasi constantes. Elles concernent les **dents** dont le **développement** est parfois **anarchique** avec inclusions, chevauchements, **fragilité**, hypermobilité, difficultés d'avoir un bon **articulé dentaire** du fait principalement d'un palais ogival, **gencives très fragiles**, douloureuses, saignant volontiers, **langue hyperlaxe** pouvant se «*tordre*» sur elle-même et, parfois toucher la pointe du nez (**signe de Gorlin**), douleurs des **articulations temporo mandibulaires**, subluxations ou luxations de la **mâchoire**, **bruxisme** avec usure dentaire.

16-Les troubles vésico-sphinctériens sont très fréquents. La «*propreté*» urinaire de l'enfant est souvent obtenue avec retard du fait des difficultés proprioceptives du contrôle pendant la période de moindre vigilance du sommeil. À l'âge adulte ce sont

deux types de difficultés, parfois associées en alternance qui sont rencontrées: la **diminution de la sensation de besoin** qui permet de rester une journée sans uriner, parfois plus imposant le sondage et les **envies pressantes** et fréquentes avec, parfois, **incontinence (fuites)** partielle. Les **brûlures** sont fréquentes parfois confondues avec des infections qui sont souvent diagnostiquées. Les insuffisances périnéales avec prolapsus sont fréquentes, surtout après les grossesses.

17-La vie génitale peut être perturbée par la **dyspareunie**, présente chez la moitié des femmes avec un Ehlers-Danlos. Ils sont sensibles à l'usage local de **gels de xylocaïne**. Les **règles** sont abondantes et **très douloureuses**, les **accouchements** sont difficiles lors du travail les contractions utérines sont présentes mais **le col ne s'ouvre pas** spontanément, les **péridurales** sont parfois peu efficaces si on n'injecte pas la dose suffisante. Les **hémorragies** sont fréquentes, les **césariennes** sont à éviter contrairement à une opinion encore trop répandue. **Chez l'homme**, des douleurs lors de l'érection ou de l'éjaculation peuvent s'observer ainsi qu'une ectopie testiculaire.

18-Les troubles de la vision sont très fréquents. Certains, rares, peuvent être dus à des lésions de la **rétine** ou de la **cornée** (kératocones, ulcérations par port de lentilles de contact mais aussi **photophobie** et éblouissement par les phares de voiture). Par contre, les difficultés de la **vision binoculaire** sont très fréquents, conséquences des difficultés de maîtrise de la motricité synchrone des deux yeux et des yeux avec les mouvements de la tête. Ceci impacte la **vision binoculaire** et la formation d'une image correcte au niveau des centres cérébraux de la vision du cerveau. Des **évaluations orthoptiques** sont nécessaires pour choisir le type de **prismes** correcteurs, la rééducation n'ayant pas d'effet durable.

19-Des kystes, des **nodules** peuvent se rencontrer, de localisations diverses (**articulations, seins, thyroïde**, foie, pancréas, intracrâniens, mastoïdiens etc.) peuvent se rencontrer, ils disparaissent souvent spontanément et ne dégénèrent pas. Des augmentations de volume des **ganglions** sans conséquence, peuvent s'observer.

20-Des manifestations endocriniennes (thyroïde, surrénales) mais aussi des **glandes salivaires** et **lacrymales** font partie du tableau clinique.

21-Les troubles cognitifs. Ils sont les **grands oubliés** de cette pathologie et souvent à l'origine d'une dérive du diagnostic vers une pathologie mentale. Ils concernent la **mémoire de travail** (ou «à court terme») qui concerne la gestion de la vie au quotidien et l'enchaînement des actions ainsi que leur programmation. La mémoire événementielle est conservée ou peu altérée. **Les troubles de l'attention** se traduisent par **l'abondance des idées** qui s'imposent provoquant un changement brusque de sujet, perturbant son interlocuteur en passant du «**coq à l'âne**». Cette **fluidité des idées** a des côtés très positifs: possibilité de mener **plusieurs tâches** simultanément, **créativité** y compris **artistique**. Ceci permet aussi de trouver des solutions rapides à des problèmes difficiles, en surprenant les interlocuteurs. Les **résultats scolaires et universitaires** s'en ressentent dans un sens positif malgré les contraintes subies de fatigue, de douleurs, de traumatismes répétés. La **concentration** est souvent perturbée avec une difficulté à se maintenir de façon durable sur les mêmes tâches. Les **difficultés à s'orienter dans l'espace** sont très souvent retrouvées. Malgré ces contraintes ou, en partie grâce à elles, **le niveau**

intellectuel est élevé, résultat d'une confrontation d'un cerveau normal avec un corps fournisseur de messages difficiles à interpréter. **Les stratégies** développées pour y arriver facilitent la recherche des **solutions aux problèmes** posés dans la **formation** et la vie **professionnelle**. Par contre, elles établissent un **mode de raisonnement particulier** qui n'est pas celui des personnes qui n'ont pas ce syndrome et ceci peut entraîner des **difficultés de contacts sociaux** qui ont pu faire interpréter ce repli sur soi comme une manifestation d'**autisme ou d'Asperger**. Le lien entre ces pathologies fait actuellement l'objet de **travaux interdisciplinaires** qui viennent de commencer et qui ouvrent d'importantes perspectives sur un **nouveau regard sur les liens du corps et de l'esprit**. Dans cette perspective, il faut mentionner aussi le lien entre les «**dys**» (dysorthographies, dyspraxies et dyslexies) parfois retrouvées avec Ehlers-Danlos. Une **crainte infondée** des patients devant ces manifestations est la peur de la **maladie d'Alzheimer** qui apparaît **incompatible**, dans l'expérience clinique de ces patients, avec celle d'Ehlers-Danlos. Les tests de **dépression** (test de Beck) sont négatifs dans la très grande majorité des cas ou révèlent des **réactions de découragement** principalement déclenchées par l'**incompréhension** qui entoure cette maladie. En effet, la présence d'une **anxiété** est quasi constante, bien décrite par le Pr. Bulbena de Barcelone, parfois importante et responsables de **phobies**. Elle joue un rôle important dans le comportement de certains patients **inquiets devant des symptômes nouveaux** ou nouveaux dans leurs modalités d'expression qui leur font évoquer une maladie surajoutée, ce qui est très rarement le cas. L'**émotivité** est importante avec ce caractère habituel de **compréhension des autres** et d'**empathie** pour leurs souffrances.

22-Des manifestations évocatrices d'un **syndrome d'activation mastocytaire** (urticaire superficielle et profonde, flush, exanthème non spécifique particulièrement après une douche, prurits) sont souvent observées.

-L'**évolution des symptômes** très variables dans leur intensité et leurs associations est difficile à prévoir. Les facteurs suivants entraînent des accentuations : les **traumatismes**, y compris chirurgicaux (chirurgie orthopédiques surtout), les facteurs **climatiques** (froid humide), les **facteurs hormonaux** (grossesses, accouchements), limitation de l'**activité physique** et **immobilisation** d'une articulation.

-La preuve du **caractère héréditaire**, en l'absence de tests génétiques biologiques formels est fournie par la découverte d'**autres cas familiaux** chez les ascendants, collatéraux et descendants parfois avec des manifestations peu nombreuses (**formes frustes**), surtout dans le sexe masculin.

-**Les examens biologiques** sont peu contributifs, mis à part le dosage de la vitamine D qui est bas. La mesure de la densité osseuse objective l'ostéopénie et parfois une ostéoporose. Des signes discrets d'inflammation sont fréquents, une anémie, un fer sérique bas se retrouvent dans les formes les plus hémorragiques. Les plaquettes peuvent être diminuées.

-L'**imagerie rachidienne** peut retrouver des **disques intervertébraux** diminués de hauteur du fait de leur laxité, souvent confondus avec des hernies discales. Les **IRM articulaires** contrastent par leur négativité avec des signes cliniques souvent très intenses. La suspicion clinique d'un **Chiari** doit faire rechercher la luxation cranio

cervicale. La **minceur des cartilages** et les **pincements articulaires** habituels dans la maladie ne doivent pas être confondus avec de l'**arthrose** qui est quasiment absente ici. Les IRM cérébrales peuvent objectiver quelques signes (élargissement des espaces interhémisphériques), conséquences des **stases veineuses** («*leucoarraiiose*») ou de l'hyperlaxité des méninges à ne pas confondre avec une atrophie cérébrale. D'autres images évocatrices sont révélées par des techniques spéciales (capteurs de diffusion), elles sont la conséquence du non amortissement des ondes de choc par des tissus trop souples (Pr. Daniel Fredy).

-Les **électromyogrammes** sont normaux.

Synthèse

Cette longue énumération des manifestations d'Ehlers-Danlos a pour but de l'identifier tôt devant une ou plusieurs de ces manifestations et de rechercher les autres signes qui vont permettre d'aboutir à un diagnostic de certitude.

Cette certitude repose sur deux arguments:

1-Un regroupement de signes cliniques selon les critères décrits précédemment, tels que douleurs (rubrique 1), fatigue (rubrique 2), désordres moteurs (rubrique 3), Instabilité articulaire (rubrique 4), peau mince (rubrique 5), hypermobilité articulaire (rubrique 6), hémorragies (rubrique 7), hyperacousie (rubrique 8), reflux gastriques (rubrique 13). La présence de 5 d'entre eux permet le diagnostic avec une sensibilité de 99,7%) comme cela est démontré dans trois publications récentes (Académie nationale française de médecine, 2018, revue anglophone Ec Neurology, 2018, IXème Congresso internacional de medicamentos Huerfanos y enfermedades raras «Las enfermedades raras un desafio global Séville 2019)

2-La découverte d'autres cas familiaux signant le **caractère héréditaire**.

Paris. Professeur Claude Hamonet, MPR.