

Le syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile (SEDh)

Jeudi d'Unisanté

Situations cliniques complexes

27 mai 2021

Dr F. Barbey, service d'immunologie, CHUV

Les syndromes d'Ehlers-Danlos (SED)

1892: N.Tschernogobow

1900: L. Ehlers

1908: H.-A. Danlos

➤ Groupe hétérogène de troubles héréditaires du tissu conjonctif caractérisé par une :

- **Hypermobilité articulaire**
- **Extensibilité cutanée**
- **Fragilité tissulaire**

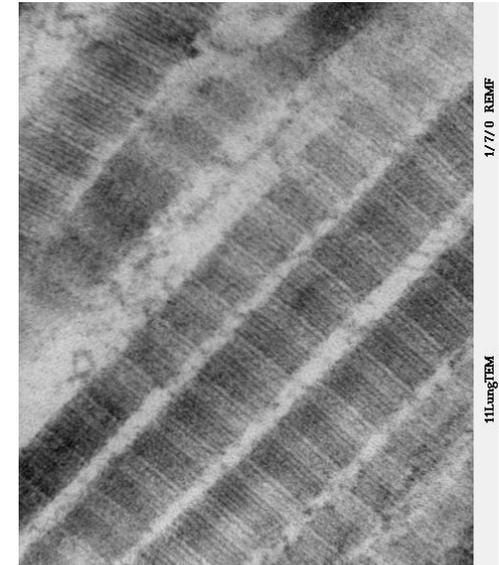
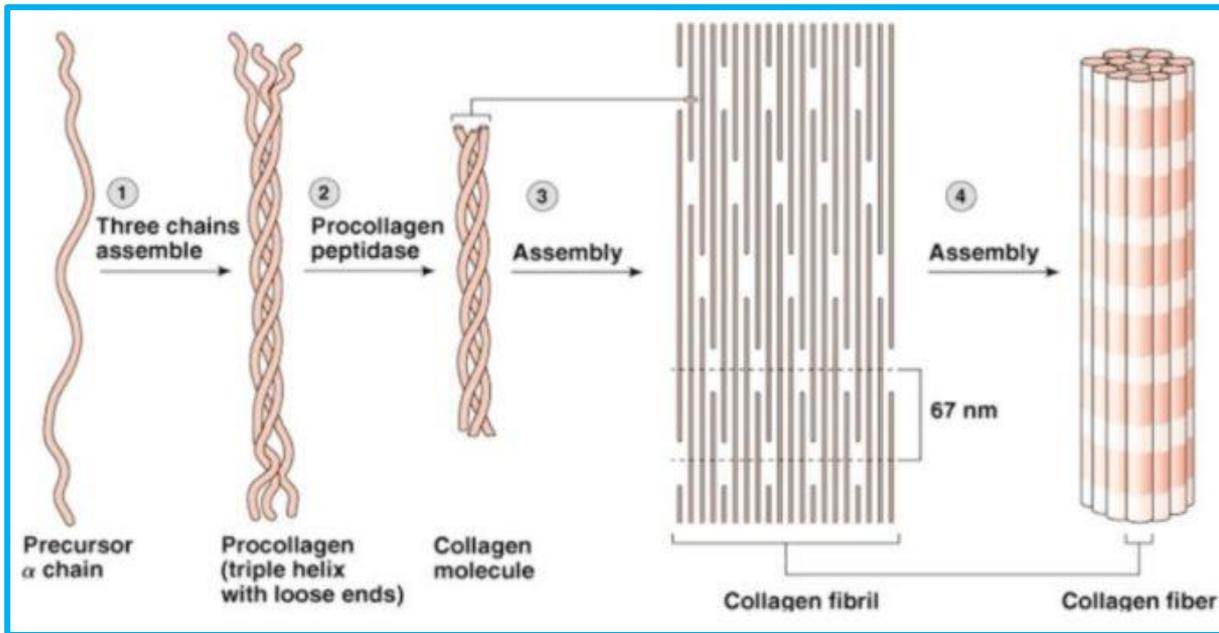


Constituants du tissu conjonctif

Cellules	Cellules fixes	Fibroblastes/fibrocytes
		Chondroblastes/chondrocytes
		Ostéoblastes/ostéocytes
		Adipocytes
	Cellules mobiles	Histiocytes/macrophages
		Mastocytes
		Leucocytes : granulocytes, monocytes, lymphocytes, plasmocytes
Substance extracellulaire = Matrice extracellulaire	Fibres	Collagène
		Réticuline
		Elastique
	Substance fondamentale amorphe	Glycosaminoglycanes
		Protéoglycanes
		Glycoprotéines
		Liquide tissulaire

- **Glycoprotéines: fibronectine, laminine, ténascine,...**
- **Anomalies du collagène → SED**

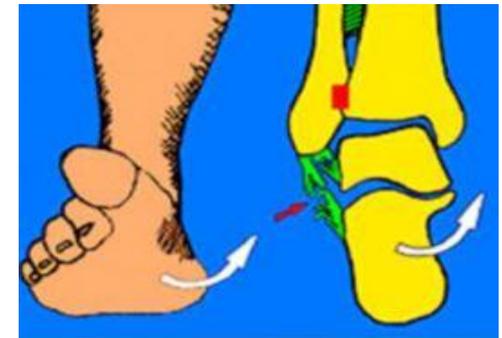
Synthèse et structure du collagène



Fibres de collagène type I

➤ Dégradation du collagène → métalloprotéases

➤ Le collagène est inextensible et résiste à la traction → point de déchirure / rupture



Fibrilles de collagène

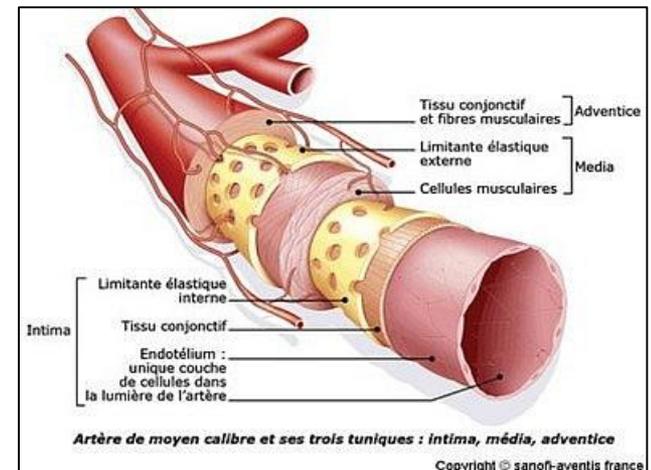
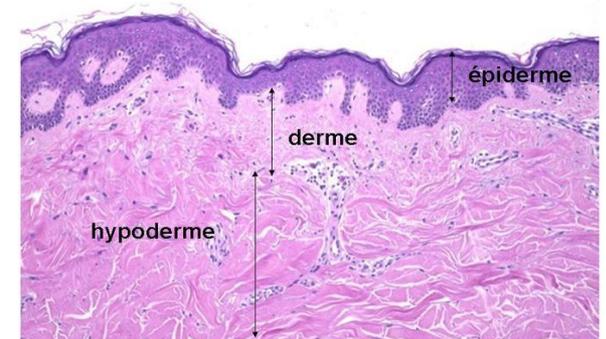
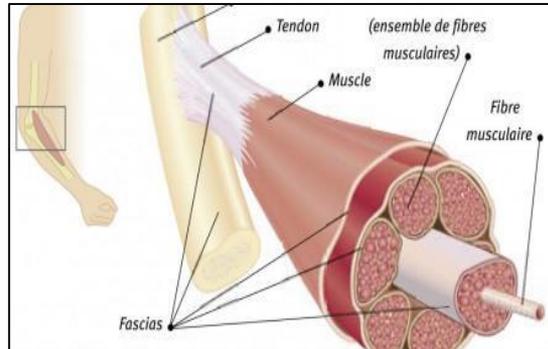
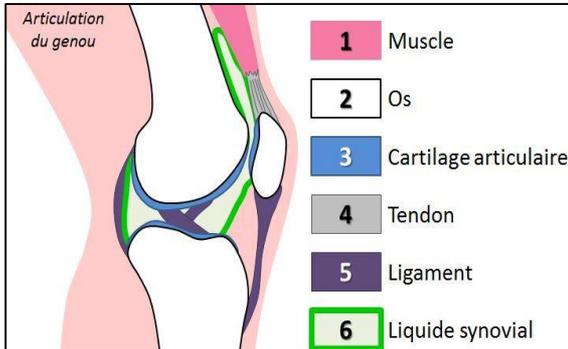
- 44 gènes → chaîne polypeptidique précurseur d'un type de collagène → combinaison → 28 types de fibrilles de collagène

	Type	Formule Moléculaire	Forme Polymérisée	Distribution tissulaire
Formant des fibrilles	I	$[\alpha 1(I)]_2 \alpha 2(I)$	Fibrille	Os, peau, tendons, ligaments, cornée, organes internes (90% du collagène corporel)
	II	$[\alpha 1(II)]_3$	Fibrille	Cartilage, disque intervertébral, notochorde, humeur vitrée
	III	$[\alpha 1(III)]_3$	Fibrille	Peau, vaisseaux sanguins, organes internes
	V	$[\alpha 1(V)]_2 \alpha 2(V)$ et $\alpha 1(V) \alpha 2(V) \alpha (V)$	Fibrille (avec Type I)	Idem Type I
	XI	$\alpha 1(XI) \alpha 2(XI) \alpha (XI)$	Fibrille (avec Type II)	Idem Type II
Associé aux Fibrilles	IX	$\alpha 1(IX) \alpha 2(IX) \alpha (IX)$	Association latérale avec fibrilles de type II	Cartilage
	XII	$[\alpha 1(XII)]_3$	Association latérale avec certaines fibrilles de type I	Tendons, ligaments, certains autres tissus
Formant des réseaux	IV	$[\alpha 1(IV)]_2 \alpha 2(IV)$	Réseau de type feuillet	Lame basale
	VII	$[\alpha 1(VII)]_3$	Fibrilles d'encrage	En dessous de l'épithélium squameux stratifié
Transmembranaire	XVII	$[\alpha 1(XVII)]_3$	Inconnue	Hémidesmosomes
Autres	XVIII	$[\alpha 1(XVIII)]_3$	Inconnue	Lame basale autour des vaisseaux sanguins

Noter que les types I, IV, V, IX et XI sont composés chacun de deux ou trois type de chaînes α tandis que les types II, III, VII, XII, XVII et XVIII sont composés chacun d'un seul type de chaîne α Seuls 11 types de collagène sont présentés mais 20 types de collagènes et environ 25 types de chaînes α ont été identifiés.

Tissu conjonctif : ubiquitaire dans l'organisme

Contient: vaisseaux, nocicepteurs silencieux, douleur, thermiques,...



Principales maladies du tissu conjonctif

> 200 maladies connues

Maladies du tissu conjonctif

Maladies du collagène

Chondrodysplasie

Epidermolyse bulleuse

Ostéogenèse imparfaite

Syndrome d'Ehlers Danlos

- **1^{ère} catégorie:** maladies d'origine inflammatoire du tissu conjonctif : PR, sclérodermie, LED, ...
- **2^{ème} catégorie:** maladies d'origine génétique
→ dysfonctionnement et désorganisation du tissu conjonctif → **étirement** : SED...



Classification internationale des SED: 13 sous-types

➤ Critères cliniques majeurs / mineurs; confirmation par analyse génétique

	SED : sous-type clinique	MT	Gènes	Protéine
1	SED classique	AD	Principal : COL5A1, COL5A1	Collagène de type V
			Rare : COL1A1 c.934C > T, p (Arg312Cys)	Collagène de type I
2	SED de type classique	AR	TNXB	Tenascine XB
3	Cardiovalvulaire	AR	COL1A2 (mutations bialléliques conduisant à COL1A2 NMD et absence de chaînes collagène pro α 2 [I] chaînes collagène)	Collagène de type I
4	SED vasculaire	AD	Principal : COL3A1	Collagène de type III
			Rare : COL1A1 c.934C > T, p (Arg312Cys) c.1720C > T, p (Arg574Cys) c.3227C > T, p (Arg1093Cys)	Collagène de type I
5	SED hypermobile	AD	Inconnu	Inconnu
6	SED arthrochalasique	AD	COL1A1, COL1A2	
7	SED dermatosparaxis	AR	ADAMTS2	ADAMTS-2
8	SED cyphoscoliotique	AR	PLOD1 FKBP14	LH1 FKBP22
9	Syndrome de la cornée fragile	AR	ZNF469 PRDM5	ZNF469 PRDM5
10	SED spondylodisplasique	AR	B4GALT7 B3GALT6 SLC39A13	β 4GalT7 β 3GalT6 ZIP13
11	SED musculo-contractural	AR	CHST14 DSE	D4ST1 DSE
12	SED myopathique	AD ou AR	COL12A1	Collagène de type XII
13	SED parodontal	AD	C1R C1S	C1r C1s

Spectre des troubles de l'hypermobilité et SEDh

	Phénotype	Score de Beighton	Atteinte musculo-squelettique
Asymptomatique	PJH asymptomatique	Généralement négatif	Absente
	LJH asymptomatique	Négatif	Absente
	GJH asymptomatique	Positif	Absente
HSD = Troubles du spectre de l'hypermobilité	P-HSD	Généralement négatif	Présente
	L-HSD	Négatif	Présente
	H-HSD	Négatif	Présente
	G-HSD	Positif	Présente
SED	SEDh	Positif	Possible

- **P-L-G-JH** : hypermobilité articulaire périphérique, localisée ou généralisée
- **P-L-H-HSD** : trouble du spectre de l'hypermobilité, périphérique, localisé, historique ou généralisé

SEDh: anomalies cutanées, hernies, prolapsus, dents, marfanoïdes,...

SEDh: errance diagnostique

- En moyenne **20 ans**
- **Fibromyalgie** à l'endométriose en passant par le **Gougerot-Sjogren**, la sclérose en plaques, la **maladie de Crohn**, la thyroïdite, l'**asthme**, ...
- Finalement, « **c'est dans la tête** » que ça se passe...

SEDh: orientation diagnostique: questionnaire

1. Electricité statique ? (derme, hypoderme)
 2. Maladresse : heurte le cadre de porte...? (proprioception)
 3. Extrémités froides (garde ses chaussettes) ? (thermoregulation)
- 3 critères = 96% de probabilité → SEDh
 - Proposition: participation à un atelier SEDh

SEDh: critères cliniques de diagnostic

- **SEDh > 90%** de l'ensemble des cas de SED
- **SEDh > 95%** de femmes
- **Absence d'étiologie génétique** → le diagnostic reste clinique
- **Physiopathologie peu claire; manifestations non spécifiques**
→ c'est un "tout"

Critère I – Hypermobilité articulaire généralisée (score de Beighton)

Critère II – Au moins 2 des caractéristiques A, B, C

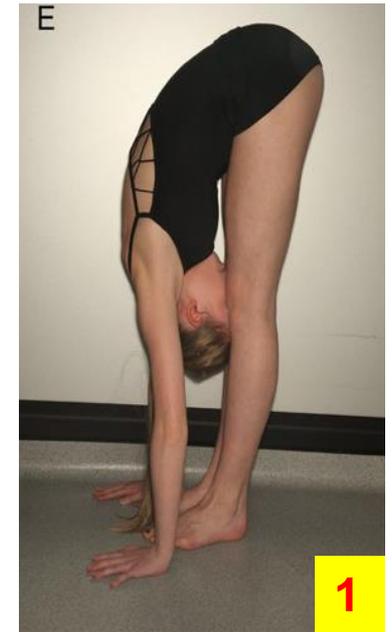
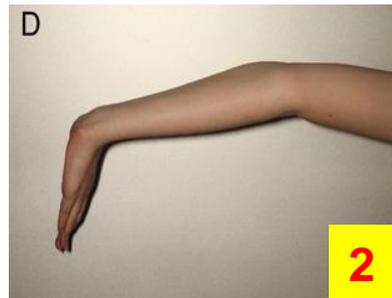
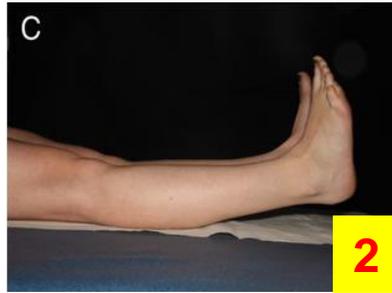
- A. Manifestations systémiques d'une maladie généralisée du tissu conjonctif
- B. Histoire familiale de SED au premier degré
- C. Complications musculo-squelettiques

Critère III – Les 3 critères suivants doivent être vérifiés

1. Absence de fragilité cutanée évoquant les autres types de SED
2. Exclusion d'autres pathologies acquises ou héréditaires des tissus conjonctifs (auto-immunes, etc.)
3. Exclusion des autres anomalies génétiques des tissus conjonctifs (chondrodysplasies, etc.)

Le diagnostic nécessite la présence des 3 critères : I + II + III

Critère I: score de Beighton : $\geq 4/9$ selon l'âge (96%)



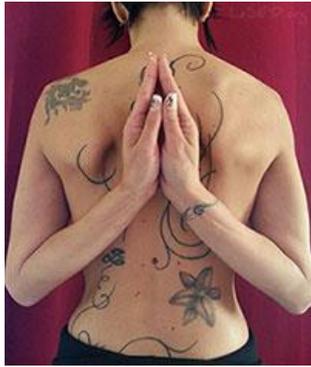
- A. Flexion passive du pouce sur l'avant-bras
- B. Dorsiflexion passive du 5ème doigt $> 90^\circ$
- C. et D. Récurvatum coude / genou $> 10^\circ$
- E. Flexion du tronc – mains à plat

- < 12 ans 6/9
- 12-50 ans 5/9
- > 50 ans 4/9

➤ Ce score diminue avec l'âge, les rétractions, les douleurs... et varie en fonction des examinateurs (faux + / -) → très décrié

Questionnaire en 5 points (5QP)

1. Flexion du tronc – mains à plat (avant / actuellement) ?
 2. Flexion passive du pouce sur l'avant-bras (avant / actuellement) ?
 3. Enfant: contorsion du corps dans des positions étranges, grand écart ?
 4. Enfant / ado: plusieurs luxations épaule ou rotule ?
 5. Vous considérez-vous avec des articulations hyperlaxes ?
- **SI score de Beighton < d'un point : ≥ 2 réponses positives sur 5**
 - **SI score de Beighton < d'un point : considérer ATM, épaules, hanches, pieds plats, poignets, chevilles, autres doigts,...**



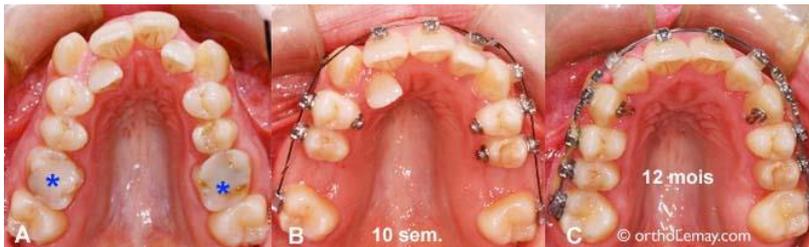
Critère IIA: signes cliniques $\geq 5/12$

1. **Peau** inhabituellement douce ou veloutée (paume)
2. **Hyperextensibilité** cutanée légère (cou, face d'extension)
3. **Vergetures**: cuisses / poitrine / plis et/ou abdomen chez adolescent(e)s prépubères sans antécédents de gain / perte pondérale
4. **Papules piézogéniques** bilatérales du talon
5. **Hernie** abdominale récurrente ou multiple (ombilicale, inguinale, crurale) 15%
6. **Cicatrisation** atrophique ≥ 2 sites et sans formation de cicatrices papyracées et/ou hémosidériques → SED classique



Critère IIA: signes cliniques $\geq 5/12$

7. **Prolapsus** du plancher pelvien, rectal et/ou utérin
8. Chevauchement dentaire et **palais** ogival et/ou étroit
9. **Arachnodactylie** : signe de Steinberg et de Walker
10. **Envergure** bras-hauteur $\geq 1,05$
11. Prolapsus de la **valvule mitrale**
12. **Dilatation** de la racine aortique (Z-score > 2 -DS)



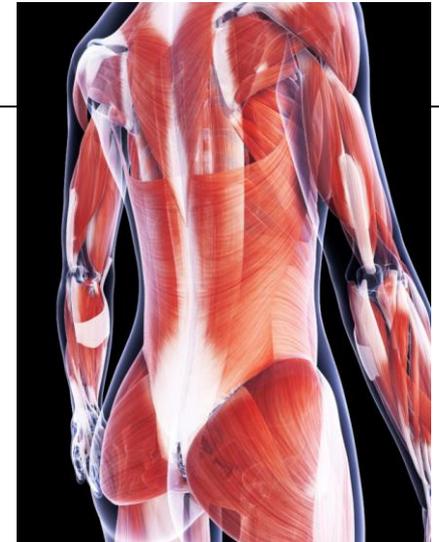
Critère IIB: anamnèse familiale (95%)

- **Antécédents familiaux positifs, avec un ou plusieurs parents de premier degré → critères diagnostiques actuels pour le SEDh**

- **Les 2 parents peuvent être atteints d'un SEDh (prévalence 0.5-3%)**
- **Transmission AD mais l'ensemble d'une fratrie fréquemment atteinte à des degrés divers**

Critère IIC: complications musculo-squelettiques $\geq 1/3$

1. **Douleurs musculo-squelettiques** dans ≥ 2 membres, pendant ≥ 3 mois
2. **Douleur chronique et généralisée** (articulaire 98%, musculaire 80%, rachis, thoracique 66%, abdominale 77%) pendant ≥ 3 mois
3. **Dislocation récidivante/instabilité articulaire** en l'absence de traumatisme
 - a) ≥ 3 dislocations dans une articulation ou ≥ 2 dislocations dans 2 différentes
 - b) Instabilité articulaire présente ≥ 2 sites



Critère III: conditions à exclure

- 1. Peau hyper-extensible type SED classique**
- 2. Autres maladies acquises ou héréditaires des tissus conjonctifs, auto-immune,...**
- 3. Autres anomalies génétiques des tissus conjonctifs, qui peuvent inclure l'hypermobilité articulaire via l'hypotonie et/ou la laxité du tissu conjonctif: ex: chondro-dysplasies, syndrome de Marfan, syndrome de Loeys-Dietz, syndrome de Beals, syndrome de tortuosité artérielle...**

SEDh: fragilité de la peau (97%)

- Peau fine, veloutée, transparente, hyperétirable
- Exposée aux écorchures, cloques,...
- Retard et marques de cicatrisation → cicatrice atrophique
- Exposée aux coups de soleil
- Dermographisme



➤ **Attitude: avertir le chirurgien et l'anesthésiste**

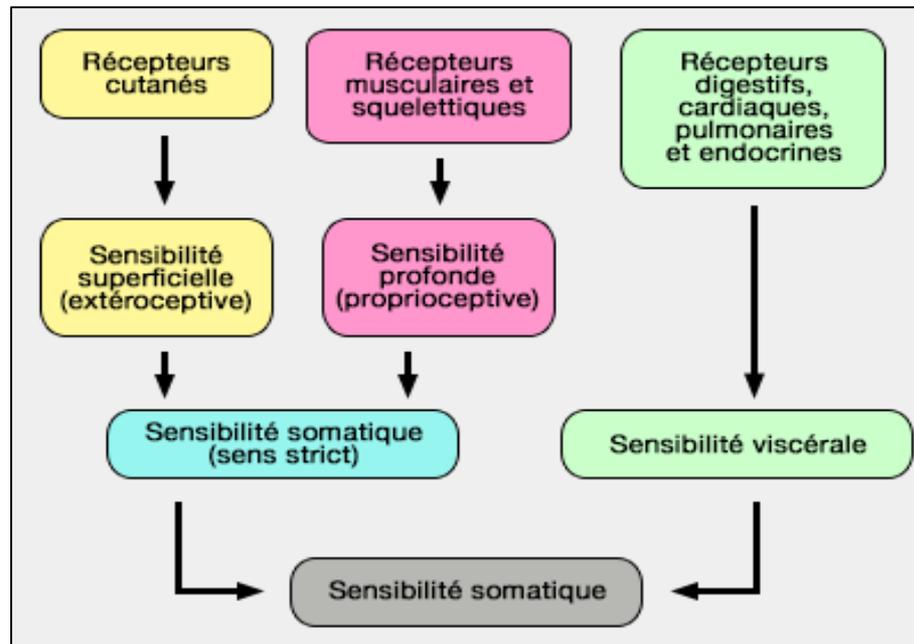
SEDh: syndrome hémorragique (91%)

- Ecchymoses et hématomes spontanés
- Hémorragies gingivales, nasales
- Tendance au saignement prolongé
- Méno-métrorragies → déficit en fer



➤ **Attitude: avertir préalablement le chirurgien et l'anesthésiste**

SEDh: hyperesthésie et viscéro-sensibilité



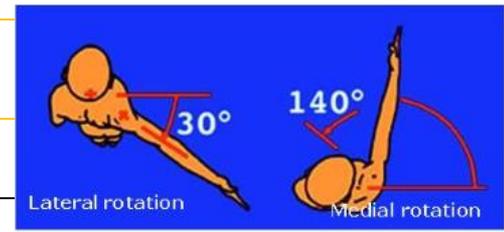
Hyperesthésie

Une capacité sensorielle exacerbée :

- V**isuel
- A**uditif
- K**inesthésique
- O**lfactif
- G**ustatif

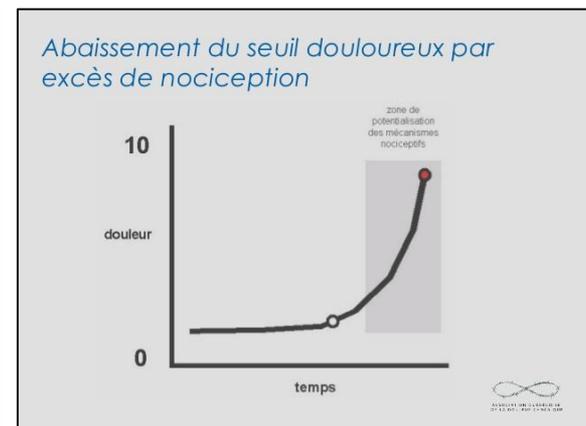
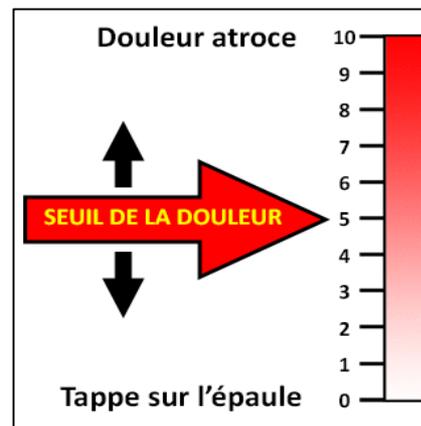


SEDh et douleur articulaire (98%)



- **Articulation:** sensation d'étirement → **blocage** → douleur
- **SEDh:** mécanisme de la douleur articulaire obscure :
 - **Microtraumatismes** capsulaires (tissu conjonctif)
 - **Anomalies proprioception** → signaux périphériques peu clairs → difficultés centrales à distinguer les phases d'étirement / blocage / douleur → sensation d'étirement et de douleur simultanément

- **Douleur: réfractaire aux antalgiques habituels / AINS**

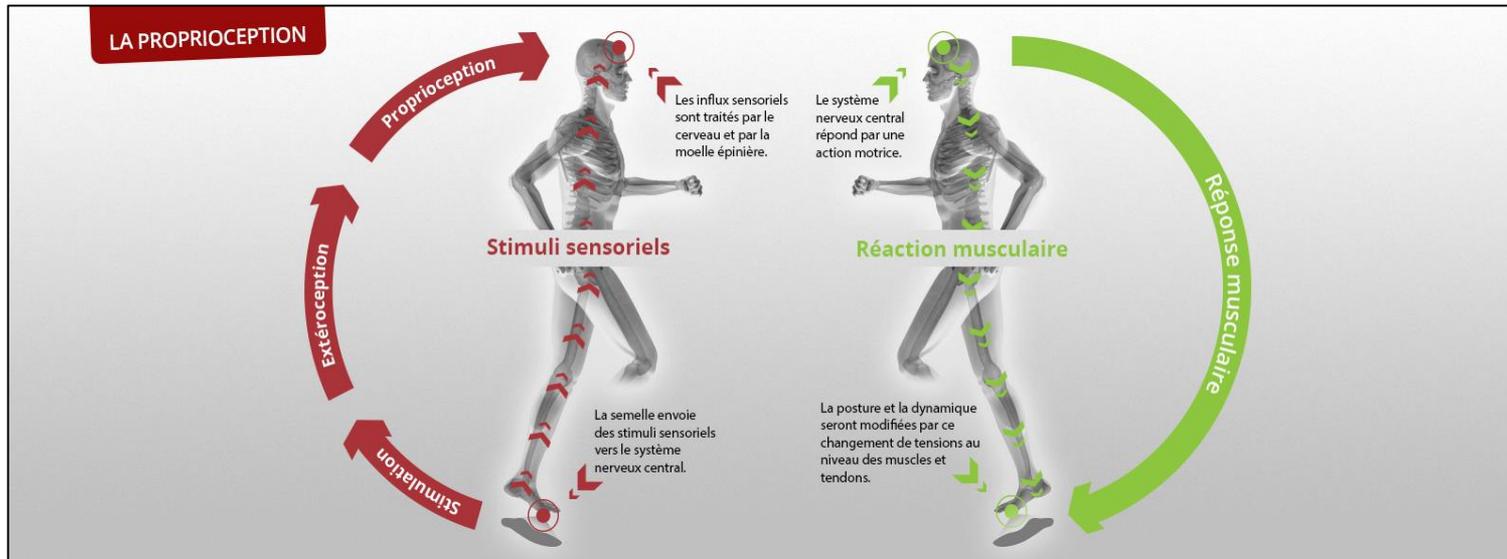


SEDh: troubles neurologiques

- **Migraines, céphalées de tension (87%)**
- **Fluctuation de l'attention, de la concentration et de la mémoire**
- **Signe du coq à l'âne, hyperactivité**
- **Mal des transports (enfant / adulte)**
- **Myopie, astigmatisme, sécheresse visuelle, éblouissement**
- **Hyperacousie, signe du brouhaha, acouphènes**
- **Hyperosmie**
- **Hyperesthésie (étiquettes des vêtements)**
- **Supporte au delà le chaud (bains très chauds)**
- **Anomalies des petites fibres (ENMG normal; Sudoscan)**

La proprioception : 6^{ème} sens ou sensibilité profonde

- Désigne la perception consciente ou non des mouvements, du tonus musculaire et de la position dans l'espace des différentes parties du corps



- Automaticité de la marche, de la respiration

SEDh: troubles proprioceptifs et maladresse (98%)

- Difficultés de perception du corps / de contrôle des mouvements
- Sensation transitoire de perte de force / paralysie
- Entorses chevilles, luxation épaule, rotule,...
- Je m'encoule et/ou je chute (escalier)
- Je me cogne au cadre de la porte, au coin de la table...
- Je lâche des objets, tourne la tasse avant la bouche...
- Je ressens un inconfort en position assise / debout

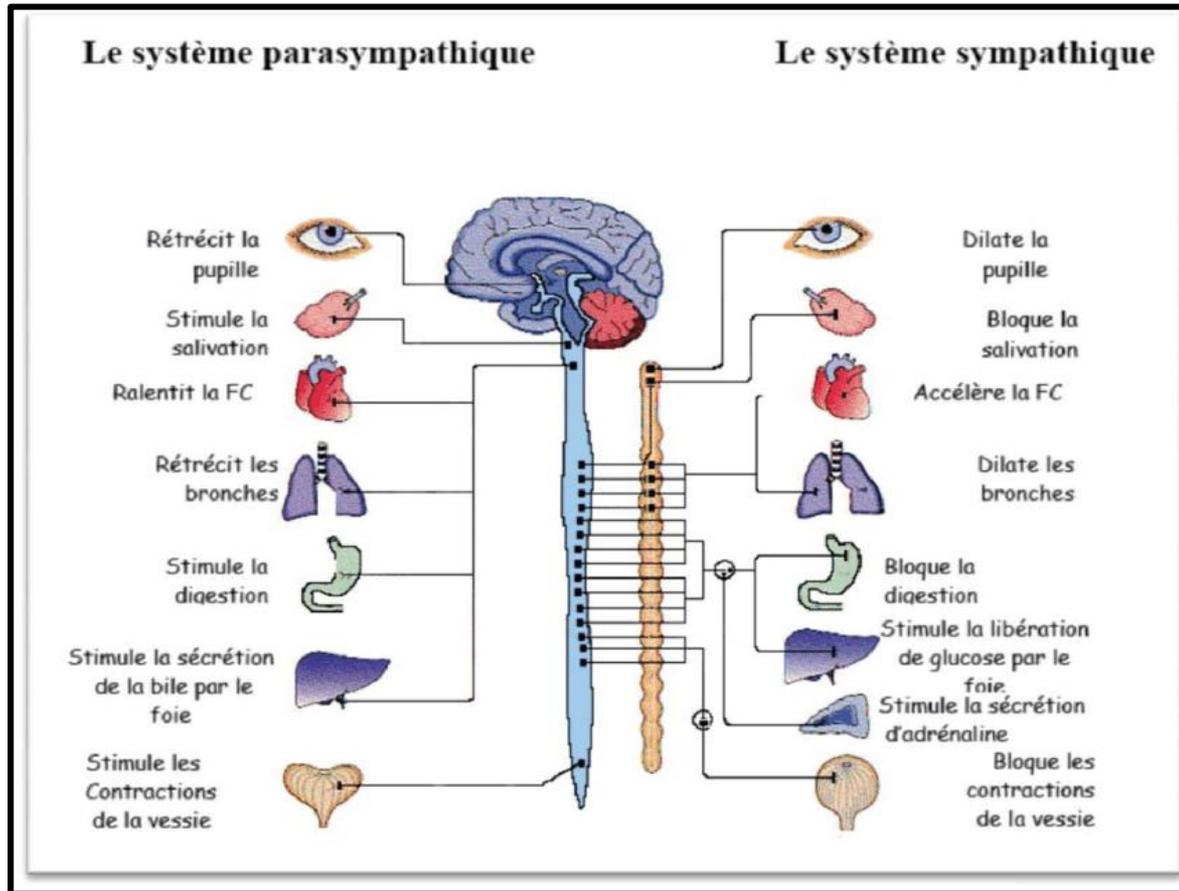


SEDh: personnalité et troubles psychiques, cognitifs

- Personnalité SEDh: carrée, obsessionnelle, exigeante, hypersensible, émotive, anxieuse, qui se culpabilise, “parfaite”, qui s’agace, qui veut tout contrôler, qui se voit forte (rejet de la faiblesse), hypervigilante,...
- Traits autistiques, hyperactivité,...
- HP, troubles cognitifs,...



SEDh: dysautonomie neurovégétative

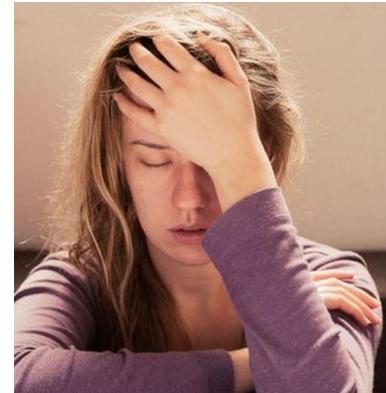


➤ **Le trop ou le pas assez**

- **Hypotension orthostatique**
- **Syndrome de tachycardie orthostatique posturale (POTS)**

SEDh: fatigue chronique (96%)

- **Fatigue chronique avec sensation d'épuisement, même au réveil**
- **Sommeil non réparateur, avec réveils fréquents**
- **Accès de somnolence la journée**
- **Pour fonctionner, surrégime → production d'adrénaline → arrêt en fin de journée → coup de barre**



SEDh: manifestations cardiovasculaires

- **Palpitations, tendance à la tachycardie**
- **Douleurs / serrements précordiaux (viscéro-sensibilité)**
- **Sensation d'ébriété, vertiges**
- **Syndrome de Raynaud**
- **Varices**



➤ **Capillaroscopie normale**

SEDh: anomalies de la thermorégulation

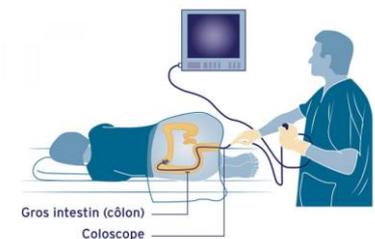
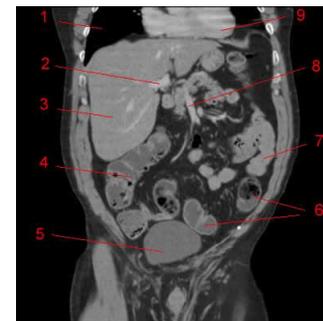
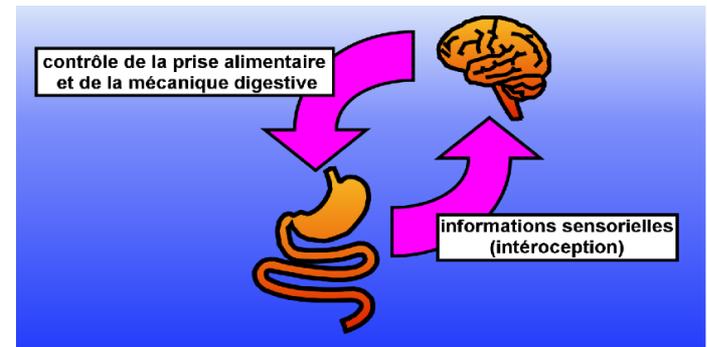
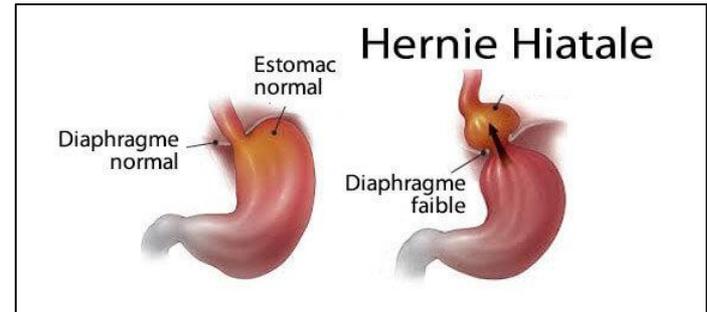
- **Frilosité** (froid de l'intérieur)
- Je garde mes chaussettes la nuit
- Bouffées de chaleur, sudations nocturnes
- **Intolérance temps chaud et humide** (Asie; papillorama...)



SEDh: troubles digestifs fonctionnels

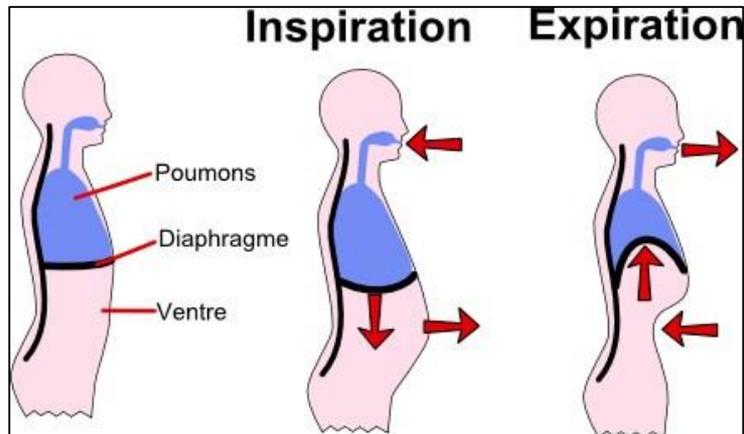
- Constipation (72%) / alternance
- Reflux gastro-œsophagien (76%)
- Nausées, vomissements
- Mange vite / lentement
- Ballonnement, coliques
- Intolérance au gluten, au lactose,...
- Hyposensibilité ampoule rectale

➤ Attitude: éviter les examens inutiles



SEDh: manifestations respiratoires

- **Dyspnée** après une volée d'escaliers (83%)
- Sensations de **blocages respiratoires** (61%)
- Diagnostic **«d'asthme»**
- **Soupirs fréquents**
- **SAPS**
- **Mauvaise coordination respiratoire en nageant**



SEDh: ORL



- Visage de madone, yeux cernés
- Réaction en mangeant des fruits crus, noix, noisettes...
- Fausse-route; morsure langue / joue
- Douleurs, craquements de la mâchoire
- Inflammation des gencives / parodontose
- Caries / dents cassantes
- Appareil dentaire (traitement orthodontique)
- Bruxisme

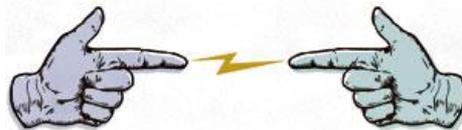


SEDh: vessie et gyn/obst

- **Vessie grande capacité / petite capacité**
- **Vidange en 2 temps (syndrome de Fowler)**
- **Incontinence**
- **Dyspareunie**
- **Endométriose pariétale**
- **Fausses couches**
- **Accouchement difficile : contractions sans dilatation du col**
- **Déchirure périnée (éviter l'épisiotomie)**

SEDh: divers et varié

- **Attire les moustiques (réaction locale ++)**
- **Décharges d'électricité statique**
- **Echec anesthésie locale**
- **Intolérance médicamenteuse**
- **Terrain atopique, allergie(s)**
- **Syndrome d'activation des mastocytes (SAMA) ?**



Examens paracliniques, Rx, endoscopiques...

➤ **Résultats normaux !**

➤ **Excepté éventuellement:**

- ferritine (hb)
- tryptase (SAMA)
- anomalies des petites fibres

“L’effet” du diagnostic

- Le patient se retrouve pleinement dans la description du tableau

“On a parlé de moi”

“C’est comme si vous aviez une boule de cristal”

- Reconnaissance des souffrances (le SEDh ne tue pas mais peut avoir un impact sévère sur la qualité de vie) et **estime de soi**

“Alors je ne suis pas folle”

- Prise de conscience de “sa norme” par rapport à celle de la population générale

SEDh: prise en charge

- **Douleurs** : Novalgine, Tramal, THC, Tens, chaleur, massages,...matelas “mémoire de forme”, accompagnement psychologique
- **Fatigue chronique**: Carnitine 3x1g/j <https://www.fr.nu3.ch/>, ...
- **Physiothérapie**: proprioception, tonification, fasciothérapie, périnée, respiratoire...et tonification quotidienne à domicile. Orthèses.
Ne jamais manipuler la colonne cervicale !
- **Poste de travail**: ergothérapeute

SEDh: prise en charge

- **Relaxation**: auto-hypnose, sophrologie, tai-chi, approche cognitivo-comportementale... → prévenir les tensions musculaires, lâcher prise, respect de mes limites
- **Troubles du sommeil**: matelas mémoire de forme; stop écran lumière bleue 2 heures avant coucher,...
- **Si opération orthopédique**: 2^{ème} avis : Dr Norberg orthopédiste spécialiste SEDh à Lavey

Vivre !