

**Ce document est traduit par l'association U.N.S.E.D.®  
Et propriété d'U.N.S.E.D. (vous pouvez l'utiliser dans la  
forme)**

## **Recommandations pour l'anesthésie et la prise en charge péri-opératoire chez les patients atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos**

Thomas Wiesmann<sup>1\*</sup>, Marco Castori<sup>2</sup>, Fransiska Malfait<sup>3</sup> and Hinnerk Wulf<sup>1</sup>

### **Résumé**

Le syndrome d'Ehlers-Danlos (EDS, ORPHA98249) comprend un groupe de troubles héréditaires, hétérogènes du tissu conjonctif cliniquement et génétiquement, caractérisés principalement par une hypermobilité et une instabilité articulaire, des anomalies de la texture de la peau et une fragilité des tissus vasculaires et mous. Comme de nombreux tissus peuvent être impliqués, le défaut moléculaire sous-jacent peut se manifester dans de nombreux organes et avec des degrés divers de sévérité, avec des implications étendues pour l'anesthésie et la gestion périopératoire. Cette revue se concentre sur les questions pertinentes concernant l'anesthésie pour la chirurgie programmée et d'urgence dans l'EDS. Nous avons cherché dans la littérature des articles relatifs à toutes les variantes d'EDS; À l'heure actuelle, la plupart des données publiées concernent le sous-type vasculaire et, dans une moindre mesure, l'EDS classique et l'hypermobilité. Le savoir est fragmenté et se compose principalement de rapports de cas, de petites séries de cas et d'avis d'experts. Étant donné que les patients atteints d'EDS nécessitent habituellement une intervention chirurgicale, nous avons résumé quelques recommandations pour l'anesthésie générale, obstétricale et partielle, ainsi que pour la thérapie hémostatique.

**Mots-clés** : Syndrome d'Ehlers-danlos, EDS, Anesthésie, Orphelin, Maladie rare, Anesthésie générale, Anesthésie péridurale, Anesthésie spinale, Tissu conjonctif

### **Contexte**

Le syndrome d'Ehlers-Danlos (EDS, Orphanuméro: ORPHA98249) est un terme générique pour un nombre croissant de maladies héréditaires du tissu conjonctif, principalement l'hypermobilité articulaire et l'instabilité, les anomalies de la texture cutanée et la fragilité des organes vasculaires et internes. L'incidence globale est de 1: 10 000 à 1: 25 000 sans prédisposition ethnique [4], ce qui donne un nombre présumé d'au moins 20 000-50 000 patients EDS en Amérique du Nord. Cependant, la fréquence réelle est probablement sous-estimée en raison du manque général de prise de conscience parmi les différentes disciplines d'une telle condition protéique, en particulier pour les présentations les plus atypiques. Les manifestations cliniques vont de phénotypes extrêmement légers à des complications potentiellement mortelles. La nosologie de Villefranche actuelle reconnaît six sous-types majeurs, (EDS type III), vasculaire (EDS type IV), kyphoscoliotique (type VIA), de type classique (correspondant aux types EDS I et II de l'ancienne nosologie berlinoise), Arthrochalasie (types VIIA et VIIB) et dermatosparaxis (type VIIC), dont la plupart sont liés à des mutations dans l'un des gènes codant pour les protéines de

collagène fibrillaire ou des enzymes impliquées dans la modification post-traductionnelle de ces protéines. Récemment, plusieurs nouvelles variantes d'EDS ont été définies cliniquement et génétiquement. En outre, il a été récemment suggéré une connexion possible entre l'EDS hypermobile et le syndrome d'hypermobilité articulaire [5], une condition rhumatologique relativement négligée reconnue par des critères diagnostiques spécifiques [6]. Cependant, tous les chercheurs et les cliniciens ne sont pas d'accord avec cette opinion, qui peut être clarifiée par des études moléculaires futures [7].

Aux fins du présent examen, nous utiliserons le dernier classement de Villefranche. La plupart des sous-types d'EDS sont transmis comme des caractères autosomiques dominants ou récessifs ; une vue générale est présentée dans le tableau 1. Pour un aperçu complet des caractéristiques génétiques et cliniques, il existe plusieurs revues publiées sur l'EDS [2, 7]. La chirurgie est une préoccupation [8]. L'EDS vasculaire et les autres variantes d'EDS plus rares ayant une fragilité vasculaire accrue, par ex. les EDS de type classique avec la rupture artérielle due aux substitutions arginine-à-cystéine dans le collagène de type I [9] et l'EDS kysphoscoliotique sont associés à une fréquence accrue d'anévrismes et de dissections artérielles. L'EDS vasculaire est associé à des ruptures viscérales spontanées. En raison de l'implication de tissu conjonctif péri-articulaire non-ossifié, de nombreux sous-types d'EDS, en particulier les types hypermobiles et d'arthrochalis, peuvent prédisposer à la nécessité de la chirurgie orthopédique.

## Méthodes

Une recherche documentaire a été menée dans PubMed et EMBASE pour toute la littérature publiée sur la gestion clinique de l'EDS. Les recherches, réalisées en novembre 2013, ont porté sur la littérature de 1950 à 2013. La chaîne de recherche suivante a été utilisée : Ehlers-Danlos [OU] EDS [ET] anesthésie [OU] prise en charge périopératoire. Une recherche supplémentaire a été effectuée en utilisant les références des articles sélectionnés, ainsi que des bases de données de littérature personnelle (TW, MC et FM). La littérature extraite a été sélectionnée pour des informations sur la gestion anesthésique et périopératoire. Les études interventionnelles (expérimentales ou quasi-expérimentales) ont été définies comme celles dans lesquelles un chercheur a déterminé le schéma thérapeutique. Les études d'observation ont été définies comme celles dans lesquelles le traitement a été décidé sur la base des caractéristiques cliniques de chaque patient. Les études ont été étiquetées comme des rapports de cas ou des séries de cas lorsque les patients ont été décrits individuellement. Cet article de révision ne comprend pas les données obtenues lors d'études cliniques ou en laboratoire sur des animaux. Ainsi, pour cet article, aucune approbation éthique par des comités d'éthique clinique ou des responsabilités gouvernementales n'a été nécessaire.

## Résultats

Une recherche Pubmed a récupéré 102 articles et EMBASE 72 articles. Trois autres articles ont été obtenus à partir des bases de données personnelles des auteurs. Il y avait un essai clinique [10], les autres étaient des cas (un ou plusieurs patients subissant une anesthésie à des fins chirurgicales ou obstétricales), des séries de cas rétrospectifs ou des examens, des recommandations de lignes directrices ou des avis d'experts. La plupart des rapports de cas et des séries de cas traitent de l'EDS vasculaire, un biais de publication systématique vers le sous-type vasculaire relativement rare (sous-type IV de l'EDS) (5% de tous les patients atteints d'EDS). De plus, la plupart des cas rapportés se concentrent sur la prise en

charge péripartum (c'est-à-dire l'anesthésie obstétricale). Cinq documents ont fait l'objet d'une recommandation pour l'EDS, traitant en partie de sujets d'anesthésie [11], périopératoire [12-14] ou péripartum [15]. Dolan et al. [16] ont publié les premières recommandations pour l'anesthésie dans l'EDS, et Kuczkowski [15] a publié des lignes directrices pour l'anesthésie obstétricale. Castori [14] a résumé les aspects pertinents pour la chirurgie et l'anesthésie chez les patients atteints d'EDS hypermobiles. Une ligne directrice par Orphanet UK [12] se concentre sur les urgences dans l'EDS vasculaire. Enfin, les auteurs de cette revue ont publié en 2013 une ligne directrice exhaustive sur le projet Web «OrphanAnesthesia» (financé par la DGAI, la Société allemande d'anesthésiologie et de médecine de soin intensif) traitant de l'anesthésie et des problèmes périopératoires chez les patients atteints d'EDS de tous les sous-types.

## **Discussion**

La recherche documentaire n'a permis d'identifier aucune donnée présentant un niveau élevé d'évidences probantes concernant les problèmes anesthésiques de l'EDS; Il s'agit principalement de rapports à un seul cas, de séries de cas, de récits narratifs et d'avis d'experts. Nous avons décidé de présenter les informations publiées et de discuter de ses implications, heuristique clinique basée, pour fournir une anesthésie générale, partielle et locale et les soins périopératoires. Les recommandations pour la gestion des urgences chirurgicales, les soins obstétricaux et la délivrance sont publiées ailleurs [8,9,17]. Les problèmes principaux liés à la prise en charge périopératoire chez les patients atteints d'EDS sont présentés dans le tableau 2 et sont discutés dans la section suivante. L'EDS classique présente généralement divers degrés de fragilité de la peau et d'hyperextensibilité, une cicatrisation des plaies, des ecchymoses faciles et une hypermobilité articulaire généralisée. L'EDS hypermobile est également caractérisée par des anomalies cutanées mineures mais souvent reconnaissables et des douleurs musculo-squelettiques chroniques. L'EDS vasculaire est caractérisée par une peau translucide, mince, facilement contusionnée, avec une fragilité très marquée des vaisseaux sanguins. Le tractus gastro-intestinal et l'utérus gravide et, moins communément, les poumons, la rate et le foie, sont sujets à une rupture spontanée. L'histoire naturelle et le spectre phénotypique des trois autres variantes majeures et de toutes les espèces émergentes sont moins bien connus, mais la plupart partage la fragilité tissulaire et ses complications avec les sous-types les plus courants. Par conséquent, il est essentiel d'effectuer une entrevue détaillée et un examen clinique, de même que de contacter le centre de référence local/régional afin d'estimer l'effet anesthésique/procédural des risques individuels pour chaque patient. La classification des sous-types, en accordant une attention particulière aux variantes présentant une fragilité vasculaire accrue (en particulier l'EDS vasculaire), doit être obtenue avant la chirurgie.

### **Antécédent préopératoire et examen physique**

Les antécédents préopératoires et l'examen physique, l'évaluation générale et la classification des sous-types, les résultats des conseils génétiques cliniques précédents et l'historique des saignements normalisés [1, 13, 14], ainsi que l'évaluation des difficultés d'intubation. Il est utile de contacter le spécialiste de l'EDS chargé de discuter des questions ouvertes concernant le patient en particulier. La fragilité de la peau, en ce qui concerne les forces de cisaillement ou l'utilisation de bandes médicales, doit être notée. Les résultats de laboratoire sont habituellement dans la gamme normale et la plupart du temps pas utile pour estimer le risque de saignement. Si l'anesthésie neuraxial est

envisagée, la scoliose, la chirurgie de la colonne vertébrale précédente et autres pathologies de la colonne vertébrale devraient être écartés. Inefficacité des anesthésiques locaux, p. Ex. Lors des interventions dentaires dans le passé, ou d'échec du bloc dans les tentatives précédentes de l'anesthésie locale ou régionale doit être noté. La faiblesse musculaire et les signes d'insuffisance aortique ou mitrale devraient être recherchés. Une échographie Doppler pourrait aider à exclure la pathologie cardiaque subclinique (par exemple dilatation de la racine aortique non progressive ou insuffisance valvulaire hémodynamique pertinente). Un facteur clé est que les patients atteints d'EDS sont traités dans l'établissement approprié. Même une petite chirurgie non urgente pourrait justifier le renvoi vers un établissement spécialisé. Les équipes médicales qui ne connaissent pas les risques spécifiques et les besoins médicaux des patients atteints d'EDS pourraient avoir un impact important sur la morbidité et la mortalité dans cette population spécifique.

### **Surveillance des patients**

Une surveillance non invasive doit être effectuée chaque fois que possible, bien que certains patients sont enclins à des ecchymoses et à la formation d'hématomes par répétition de mesures de la tension artérielle non invasives. D'autre part, la surveillance de la tension artérielle invasive présente le risque de dissection de la paroi vasculaire (principalement pour les sous-types d'EDS ayant une fragilité vasculaire); Nous recommandons d'éviter les mesures invasives dans la mesure du possible en cas de chirurgie non urgente dans l'EDS vasculaire. L'échographie pourrait réduire le risque de ponction vasculaire répétée.

### **Positionnement du patient**

Le rembourrage doit être utilisé pour réduire les forces de cisaillement et la pression tissulaire externe. L'œil doit être protégé, car la force directe sur le globe oculaire augmente le risque de décollement de la rétine et de rupture du globe, en particulier dans l'EDS kyphoscoliotique et les syndromes de la cornée fragile avec une fragilité oculaire accrue et dans la myopie pathologique. Un des auteurs (TW) a une connaissance anecdotique d'un détachement de la rétine iatrogène par le coude d'un chirurgien chez un patient pendant la chirurgie sur l'œil contralatéral. Un rapport de cas décrit une grave lésion d'étirement du plexus brachial [18] due à l'hypertraction intraopératoire. Les bandes adhésives et les pansements pour la fixation des dispositifs doivent être facilement démontables ou évités si possible en raison du risque de dommages graves à la peau; L'histoire devrait aborder spécifiquement cette question. Cette question est d'importance remarquable dans l'EDS avec peau fragile comme la dermatosparaxis et d'autres sous-types avec peau fragile. La manipulation du patient doit être effectuée avec une réduction maximale des forces de cisaillement de la peau, car même des forces de cisaillement mineures pourraient entraîner des lésions de décollement sévères dans ces sous-groupes de patients. La documentation écrite et préopératoire du statut neurologique et visuel pourrait être utile pour les questions médico-légales dans les opérations nécessitant un positionnement extrême du patient.

### **Gestion des voies aériennes et stratégies de ventilation**

En général, la ventilation par masque, l'intubation et l'insertion du masque laryngé sont tous possibles, mais il faut prendre soin de la ventilation du masque pour éviter la

luxation de l'articulation temporo-mandibulaire. Des tentatives d'intubation répétées peuvent provoquer des saignements ; Des tubes endotrachéaux plus petits peuvent réduire les lésions de la muqueuse. La pression du brassard doit être contrôlée fréquemment et aussi faible que possible. La pression des voies aériennes devrait être minimisée en raison du risque de pneumothorax. La gestion difficile des voies respiratoires et l'intubation peuvent survenir dans de nombreuses formes d'EDS avec dysfonction temporomandibulaire, spondylose prématurée ou instabilité occipitalatlanto-axiale [19] et devraient être anticipées avec une incidence plus élevée que dans la population générale. Cela pourrait entraîner un risque élevé de dislocation accidentelle des articulations lors des tentatives d'intubation ou de mobilité articulaire réduite causée par la spondylose résultant en une ouverture de la bouche réduite. L'instabilité subclinique de la colonne cervicale peut être présente chez les patients ayant une flexibilité du cou conservée et une mobilité articulaire temporo-mandibulaire ou une instabilité occipitoatlantooccipital. Les soins pris ici pourraient prévenir les complications post-opératoires, comme la douleur au cou et les symptômes neurologiques liés à la compression. L'intubation fibreuse optique doit être envisagée lorsque des difficultés sont anticipées. La chirurgie laparoscopique peut entraîner une pression positive inspiratoire plus élevée pour atteindre la normocapnée pendant le gonflement péritonéal. Cela pourrait entraîner un risque plus élevé de pneumothorax. Le gonflement péritonéal en CO2 pourrait théoriquement conduire au capnothorax.

La radiographie pulmonaire postopératoire ou l'échographie pulmonaire pourraient être utiles pour écarter cette affection rare. En outre, nous recommandons que l'anesthésiste discute de l'utilisation d'une approche ouverte plutôt que laparoscopique chez les patients atteints de sous-types d'EDS vasculaire en ce qui concerne le risque de saignement et de meilleures options hémostatiques en chirurgie à approche ouverte.

### **Problèmes circulatoires**

Le syndrome de tachycardie posturale orthostatique (POTS) est parfois une caractéristique de l'EDS, en particulier ceux avec la variante hypermobile (ou syndrome d'hypermobilité articulaire) [20]. La perfusion préopératoire de cristalloïde et l'utilisation précoce de vasopresseurs peuvent être utiles [14]. Les effets des POTS sur les soins périopératoires ne sont pas encore connus; La surveillance adéquate postopératoire des patients est recommandée.

### **Compatibilité croisée, prophylaxie des saignements et thromboprophylaxie**

Il est conseillé de croiser des quantités suffisantes de globules rouges chez les patients à risque de saignement (sous-types d'EDS ayant une fragilité vasculaire accrue, ainsi que des patients avec antécédent sanguin positif ou inconnu). En chirurgie non urgente, le don autologue doit être discuté. La récupération de sang (cell-saving) pourrait être souhaitable pour les chirurgies majeures [11]. Pour plus de détails, nous renvoyons à l'étude de Castori et al. [14]. Bien que les tests de laboratoire montrent généralement des valeurs normales pour INR, PTT et autres tests invitro (tels que la thrombelastométrie, par exemple ROTEM<sup>TM</sup>), les anomalies d'agrégation plaquettaire peuvent être attendue dans environ 26% des patients [21]. De nouvelles mesures de la fonction plaquettaire telles que PFA-100<sup>TM</sup> ou Multiplate<sup>TM</sup> montrent des valeurs normales et ne doivent pas être utilisées de façon routinière. Environ 90% des patients atteints d'EDS (tous les sous-types) meurent facilement. Dans certains EDS classiques et dermatosparaxis, et sous-types d'EDS avec une fragilité vasculaire accrue, les patients sont sujets à des saignements sévères et à la

formation d'hématome. De Paepe et Malfait [22] ont examiné en détail les troubles de la coagulation chez les patients atteints d'EDS. En cas de saignement aigu (en particulier EDS), nous recommandons une thérapie hémostatique agressive précoce ainsi que des tests de coagulation intra-opératoire (en laboratoire ainsi que des points de soins, par exemple ROTEM™). La desmopressine (DDAVP) améliore le temps de saignement et réduit les besoins transfusionnels [23-26] bien que le mécanisme exact soit inconnu. Il augmente les taux plasmatiques du facteur VIII et du facteur de von-Willebrand (vWF). Certains auteurs recommandent son utilisation préopératoire dans l'EDS vasculaire [8, 11, 27]. Chez les enfants atteints d'EDS, Mast et al. [26] ont montré que la desmopressine a diminué le temps de saignement à  $5,95 \pm 2,41$  (moyenne  $\pm$  écart-type) min, de  $11,26 \pm 4,39$  min ( $P < 0,001$ ). Une analyse rétrospective de 41 interventions chirurgicales chez ces 26 patients n'a montré aucune complication hémorragique lors de l'utilisation du DDAVP, contre 30% des complications lorsque le DDAVP n'a pas été administré en préopératoire. Comme dans les autres troubles hémorragiques ou chirurgie majeure, l'utilisation d'acide tranexamique prophylactique avant la chirurgie doit être envisagée [28]. L'utilisation du FVIIa recombinant pour les patients présentant une hémorragie massive et une coagulopathie a été mise en évidence dans deux rapports de cas [28, 29]. À notre connaissance, aucune recommandation pour la thromboprophylaxie chez les patients atteints d'EDS n'est publiée. Ce sujet devrait être écarté au cas par cas en ce qui concerne le traitement chirurgical, les risques de saignement individuel ainsi que la mobilité postopératoire dans chaque patient spécifique.

## **Pharmacologie**

Le syndrome d'Ehlers-Danlos n'est pas associé à des anomalies de la pharmacocinétique ou de la pharmacodynamique, mais un historique détaillé peut révéler une affection concomitante pertinente. L'anesthésie générale peut être réalisée sous forme d'anesthésie équilibrée avec des anesthésiques volatils, de l'oxyde nitreux ou sous forme d'anesthésie intraveineuse totale (TIVA). La dépolarisation (succinylcholine) ainsi que les agents non dépolarisants sont sans danger. Comme certains patients EDS présentent une faiblesse musculaire, la surveillance du bloc neuromusculaire est conseillée avant l'émergence de l'anesthésie. Chez les patients immobilisés, éviter les agents dépolarisants (succinylcholine) est recommandé.

## **Utilisation de garrots**

L'anesthésiste doit discuter des avantages et des inconvénients avec le chirurgien si le chirurgien envisage le garrot. Il existe un risque élevé de syndromes d'hématome et de compartiments, ainsi que des saignements diffus non traitables dans les sous-types d'EDS ayant une fragilité vasculaire. Certains auteurs ont une connaissance anecdotique des complications sévères et mortelles dues à l'utilisation de garrots dans la chirurgie non urgente des extrémités mineures des patients atteints d'EDS vasculaires. Le saignement diffus après l'utilisation d'un garrot a entraîné un saignement massif du compartiment et un choc hémorragique.

## **Cathétérisme veineux central**

Les patients atteints d'EDS avec fragilité vasculaire ont de grands risques de rupture vasculaire [30, 31]. Nous recommandons d'éviter l'accès veineux central et la ponction artérielle autant que possible dans ces sous-types. L'utilisation d'échographie pour le

cathétérisme veineux central est recommandée [32,33]. Si des lignes centrales sont nécessaires chez les patients atteints d'EDS (chirurgie à haut risque, urgences), le guidage par ultrasons est obligatoire, y compris la visualisation de la localisation correcte des fils dans le vaisseau sanguin [34]. L'utilisation de dilateurs doit être limitée, car ils pourraient aggraver les dommages vasculaires. La ponction de la veine jugulaire est préférable à la cathétérisation sous-clavière en ce qui concerne les complications telles que le pneumothorax et des saignements chez les patients atteints d'EDS vasculaire.

### **Anesthésie régionale et anesthésie locale**

Il n'existe aucune recommandation claire pour l'anesthésie générale ou régionale / locale. La directive d'urgence pour l'EDS vasculaire par Orphanet UK [35] recommande d'éviter strictement le blocage neuroaxial, tout comme Abouleish [36] pour l'anesthésie obstétricale. Néanmoins, il existe plusieurs cas et séries de cas d'anesthésie épidurale et vertébrale réussie chez les patients atteints d'EDS vasculaire, ainsi que d'autres sous-types. Cela peut être dû à un biais passé inaperçu et ne doit pas être considéré comme une carte blanche générale. De grands essais sont nécessaires pour estimer un risque potentiellement accru de perforation, de lésion nerveuse ou de formation d'hématome chez les patients présentant une fragilité tissulaire et un risque accru de saignement. Ce sujet doit être discuté avec le patient en ce qui concerne les risques spécifiques du patient (ex. Sous-type d'EDS, diathèse hémorragique, pathologie spinale, antécédents d'hématomes ou de rupture spontanée d'organe) et les avantages potentiels d'un blocage neuroaxial (mobilisation précoce, contrôle de la douleur, le désir de sensibilisation à la césarienne). Un taux plus élevé de céphalées de ponction postdural (PDPH) après blocage neuraxial pourrait être prévu, en raison de la fragilité des tissus, mais il n'y a aucune étude pertinente. La PDPH peut être arrêtée par un patch sanguin péri-dural. Théoriquement, cette option existe aussi chez les patients atteints d'EDS. De plus, les sous-types d'EDS ayant une fragilité tissulaire sont liés à l'incidence élevée de la rupture durale spontanée et des maux de tête résultants comparables à la PDPH. Chez ces patients hautement symptomatiques spécifiques, un patch sanguin péri-dural pourrait être une option peu invasive et pourrait être discutée entre le neurologue, le neurochirurgien et l'anesthésiste (comme la plupart des anesthésistes ont régulièrement l'expérience de la réalisation de patchs sanguins due à la PDPH).

Le blocage neuroaxial est évidemment plus compliqué en présence de pathologie spinale (scoliose, cyphose, sténose rachidienne, etc.). En outre, des kystes de Tarlov isolés ou multiples (kystes périnéuriens remplis de liquide céphalorachidien) comme signe d'une atteinte méningée sont une caractéristique de sous-types spécifiques d'EDS (c'est-à-dire classiques, hypermobiles et kyphoscoliotiques). La plupart des kystes de Tarlov sont situés dans la région S1 à S4 de la moelle épinière et donc seulement une contre-indication relative pour faire une anesthésie rachidienne ou une anesthésie thoracique ou lumbal péri-durale. Cependant, l'un des auteurs (MC, données non publiées) a observé des kystes de Tarlov thoraciques chez des patients atteints de d'EDS hypermobile. Ainsi, nous recommandons d'éviter les blocages neuroaxiaux chez les patients atteints d'EDS vasculaire en raison de l'absence de bénéfices clairs et des risques potentiels par rapport à une intervention planifiée d'anesthésie générale. Des blocages neuroaxiaux dans d'autres types d'EDS sont réalisables. Cependant, une discussion approfondie des avantages potentiels et des risques avec l'équipe et les patients doit être effectuée. L'imagerie échographique pré-interventionnelle (ou l'utilisation de l'IRM) pourrait aider à écarter la pathologie pertinente de la colonne vertébrale chez certains patients qui sont programmés pour un blocage neuraxial.

Comme mentionné ci-dessus, il existe peu de cas [37] d'anesthésie régionale périphérique dans l'EDS. Néanmoins, en raison de la fréquence de l'état des voies aériennes difficiles dans de nombreux sous-groupes d'EDS, l'anesthésie régionale périphérique pourrait être indiquée dans la chirurgie des membres. Comme dans le blocage neuroaxial, un historique et un examen approfondis sont essentiels. La cicatrisation des tissus peut théoriquement entraver la propagation des anesthésiques locaux. Le guidage par ultrasons est recommandé pour réduire l'incidence de la ponction vasculaire et obtenir une meilleure répartition des anesthésiques locaux. En ce qui concerne le risque de saignement, nous ne recommandons pas d'effectuer des blocages des nerfs périphériques chez les patients atteints d'EDS vasculaire. Les blocages de nerfs périphériques chez les patients avec d'autres sous-types d'EDS peuvent être conseillés dans une politique de prise de décisions partagée au cas par cas. Des anesthésiques locaux topiques, p. EMLA™ (un mélange eutectique de lidocaïne topique et de prilocaïne), ou l'anesthésie d'infiltration locale pourrait être inefficace [10, 38], en raison de la cicatrisation des tissus, comme le montre une étude clinique [39] utilisant la crème EMLA™ chez les patients atteints d'EDS et les témoins sains. Cela peut être important lorsque vous utilisez l'EMLA™ chez les enfants pour faciliter une ponction veineuse indolore.

### **Anesthésie obstétricale**

Il existe des séries de cas et des analyses rétrospectives [13, 40] avec des parturientes pour tous les types d'accouchement (vaginale, forceps, césarienne) et pour tous les types courants d'anesthésie (général, épidural, spinal). Il n'y a pas d'accord sur la méthode d'accouchement optimale, car la rupture utérine et la cicatrisation retardée des plaies peuvent compliquer à la fois l'accouchement vaginal et la césarienne. Un saignement sévère - en particulier pour les patients présentant une fragilité vasculaire - doit toujours être anticipé. La césarienne non urgente est préférable chez les patients présentant un risque élevé de complications. Le croisement de compatibilité de quantités suffisantes de globules rouges, l'utilisation de systèmes d'autotransfusion et de DDAVP comme la prophylaxie devraient être discutés. Dans l'EDE hypermobile, l'épisiotomie est associée au prolapsus pelvien [41] et doit être évitée. Au lieu d'effectuer une épisiotomie pour un accouchement vaginal, la césarienne peut être préférée. Il n'y a pas de recommandation générale pour le mode d'accouchement dans des types d'EDS spécifiques, qui est discuté en détail ailleurs [15, 41, 42]. Les avantages du blocage neuroaxial pour l'anesthésie obstétricale doivent être mis en balance avec les risques accrus dans des sous-types spécifiques d'EDS [43] comme mentionné ci-dessus. Certains auteurs favorisent l'anesthésie générale chez les patients présentant des risques de saignement tels que l'EDS vasculaire [12]. Néanmoins, nous recommandons d'éviter l'anesthésie régionale neuroaxiale (Techniques d'anesthésie rachidienne ou péridurale) dans l'EDS vasculaire. L'utilisation du remifentanyl i.v. au lieu du blocage neuroaxial pour l'accouchement vaginal pourrait être une approche pragmatique chez les patients présentant un risque élevé de complications neuroaxiales. Dans certains pays, l'utilisation d'inhalation à 50% d'oxyde nitreux est une alternative courante à l'analgésie du travail. Toutefois, comme il existe un risque de pneumothorax spontané chez certains patients atteints d'EDS, cette option de traitement ne devrait être utilisée que sur une décision au cas par cas.

### **Soins postopératoires**

Peu de choses ont été écrites à ce sujet. Un positionnement et une mobilisation prudents des patients sont recommandés pour réduire le risque de luxation articulaire ainsi que la



réduction des forces de cisaillement en ce qui concerne la fragilité de la peau. Dans tous les sous-types d'EDS, la mobilisation précoce est essentielle pour prévenir la perte de force dans les systèmes musculo-squelettiques et cardiovasculaires, en particulier dans le sous-type hypermobile. Les patients doivent être soigneusement contrôlés pour le développement d'hémorragies et d'hématomes sur le site d'opération. Les patients avec POTS devraient être surveillés pour des signes d'instabilité cardiovasculaire dans les premières heures postopératoires. Une prophylaxie adéquate des nausées et des vomissements postopératoires (PONV) est recommandée car une rupture œsophagienne spontanée a été rapportée comme résultant des vomissements dans l'EDS vasculaire [8].

### **Anesthésie ambulatoire**

Tous les patients atteints d'EDS doivent être opérés dans des centres possédant une expertise et une connaissance pertinentes [11]. Avec une fragilité vasculaire suspectée ou évidente, des saignements (y compris des syndromes de compartiments en développement, etc.) devraient être anticipés. Tous les patients, même après une chirurgie mineure, doivent être surveillés pendant au moins 24h.

### **Urgences péri-opératoires**

Toutes les infirmières et infirmiers de la PACU (Unité de soin post-anesthésique) doivent être conscients des situations graves spécifiques de l'EDS telles que la dissection vasculaire (par ex. dissection aortique, artères et veines périphériques) causées spontanément ou iatrogènes (surtout pendant les interventions angiographiques [8]). Les syndromes du compartiment peuvent être causés par une ponction vasculaire ou une rupture dues à la pression et les forces de cisaillement et le saignement qui en résultent. Un saignement irréversible du site d'opération ou une rupture d'organe (EDS vasculaire) peut se produire. Un risque de pneumo(hémo-)thorax doit être anticipé lors de la ventilation sous pression positive ainsi que de l'accès veineux central. De plus, une rupture spontanée ou une rupture après un traumatisme trivial dans l'intestin, l'utérus, l'œsophage ou le vagin a été rapportée. Ce risque est supérieur dans la période postopératoire, est peut se produire sur des sites éloignés du site de la chirurgie. Tous les membres de l'équipe doivent être conscients de ces possibilités dans la période postopératoire afin d'éviter un retard de diagnostic lorsque des symptômes inhabituels se produisent. Ces événements sont inhabituels chez les patients autres que dans l'EDS vasculaire ; Dans cette condition, même une autre chirurgie vasculaire, gastro-intestinale non urgente doit être évitée autant que possible.

### **Complications anesthésiques possibles**

Le positionnement négligé du patient pourrait accroître le risque de neuropathie du plexus brachial ou de perte visuelle due à une pression directe sur l'œil. Des dégâts cutanés et la formation d'hématomes peuvent se produire en raison de forces de cisaillement et de rembourrage insuffisant pour le patient. Les patients présentant une instabilité atlantooccipitale peuvent présenter des difficultés respiratoires et il existe un risque de luxation de l'articulation temporo-mandibulaire lors de la ventilation ou de l'intubation du masque [11]. La scoliose et d'autres formes de pathologie spinale pourraient compliquer les tentatives d'intubation. Dans l'EDS vasculaire, un pneumothorax spontané dû à une ventilation mécanique et un saignement des voies aériennes supérieures lors de tentatives d'intubation répétées peuvent survenir [12].

Comme indiqué ci-dessus, il peut y avoir une prédisposition à la céphalée de ponction postdural (PDPH), ou un risque plus élevé d'hématome épidural. Les deux questions doivent être discutées avec le patient.

Néanmoins, ce conseil vient de l'avis d'un expert ; Il existe également une série de cas de patients avec des fuites spontanées du liquide cébrospinal (LCR) avec des taux élevés d'EDS sous-jacents [44]. Les textes publiés sur des patients atteints de blocage neuroaxial (principalement de l'anesthésie obstétricale) ne montre qu'une céphalée de ponction postdurale (PDPH), et celle d'un patient avec une EDS vasculaire [40]. Des études prospectives sont nécessaires pour estimer le risque de PDPH et les complications hémorragiques dans les blocages neuroaxiaux chez les patients atteints d'EDS.

## **Conclusion**

L'EDS est un défi pour l'anesthésiste, et il ya peu de connaissances fondées sur des preuves. Par conséquent, un registre des complications péri-opératoires chez les patients atteints d'EDS pourrait aider à améliorer l'innocuité de l'anesthésie et de la médecine péri-opératoire dans cette population spécifique. Cependant, une anesthésie sûre peut être fournie avec des préparations adéquates et des ressources personnelles, organisationnelles et techniques. Les recommandations ci-dessus doivent être adéquatement vérifiées pour chaque patient. Les auteurs recommandent l'acquisition prospective de schémas d'anesthésie antérieurs dans n'importe quelle population de patients afin de faire une estimation réaliste du risque en ce qui concerne les difficultés respiratoires, les complications hémorragiques et les techniques neuroaxiales et les taux de complications.

**Tableau 1**

Variante commune	Critère majeure	Critère mineur	Patrimoine	Gène (s) responsable (s)
<b>Classique</b>	Hyperextensibilité de la peau Cicatrices atrophiques élargies Hypermobilité articulaire	*Peau lisse et velouteuse *Pseudotumeurs des molluscoïdes *Sphéroïdes sous-cutanés *Complications de l'hypermobilité articulaire *Hypotonie musculaire, retard moteur *Ecchymoses faciles *Manifestations d'extensibilité et fragilité tissulaire *Complications chirurgicales *Antécédents familiaux positifs	<b>AD</b>	<b>COL5A1, COL5A2</b>
<b>Hypermobilité</b>	Peau hyperextensible et / ou lisse, velouteuse Hypermobilité articulaire généralisée	*Dislocations articulaires récurrentes *Douleur chronique des articulations ou des membres *Antécédents familiaux positifs	<b>AD (?)</b>	<b>Inconnu</b>  <b>(Rapports isolés avec mutations dans TNXB et COL3A1)</b>
<b>Vasculaire</b>	*Peau mince et translucide *Fragilité ou rupture artérielle / intestinale / utérine *Contusions abondantes *Apparence faciale caractéristique	*Acrogeria *Hypermobilité des petites articulations *Tendon et rupture musculaire *Talipes equinovarus (pied bot) *varices à début précoces *Sinus artério-veineux, fistule carotide-caverneuse *Pneumothorax / pneumohémithorax *Récessions gingivales	<b>AD</b>	<b>COL3A1</b>

		*Antécédents familiaux positifs, mort subite d'un parent proche		
<b>Kyphoscoliotique</b>	* Hypermobilité articulaire généralisée *Hypotonie congénitale *Scoliose congénitale et progressive *Fragilité sclérale et rupture du globe oculaire	*fragilité des tissus, y compris les cicatrices atrophiques *Ecchymoses faciles *Rupture artérielle *Marfanoïde habitus *Microcornée *Ostéopénie / porosité *Antécédents familiaux positifs	<b>AR</b>	<b>PLOD1</b>
<b>Arthrochalasie</b>	*Hypermobilité articulaire généralisée avec subluxations récurrentes *Dislocation congénitale de la hanche bilatérale	*Hyperextensibilité de la peau *Fragilité des tissus, y compris les cicatrices atrophiques *Ecchymoses faciles *Hypotonie *Kyphoscoliose *Ostéopénie / porosité	<b>AD</b>	<b>COL1A1, COL1A2 (Mutations récurrentes)</b>
<b>Dermatosparaxis</b>	*Grave fragilité cutanée *Peau flottante et redondante	*Texture douce et pâteuse de la peau *Ecchymoses faciles *Rupture prématurée des membranes fœtales	<b>AR</b>	<b>ADAMTS2</b>

#### Author details

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Giessen and Marburg, Campus Marburg, Baldingerstrasse, 35037 Marburg, Germany. <sup>2</sup>Division of Medical Genetics, Department of Molecular Medicine, San Camillo-Forlanini Hospital, Sapienza University, Circonvallazione Gianicolense 87, 00152 Rome, Italy. <sup>3</sup>Ghent University Hospital - UZGent, De Pintelaan 185, 9000 Gent, Belgium.

Received: 12 May 2014 Accepted: 2 July 2014

#### References

1. Callewaert B, Malfait F, Loeys B, De Paepe A: Ehlers-danlos syndromes and marfan syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008, 22:165–189.
2. Parapia LA, Jackson C: Ehlers-danlos syndrome—a historical review. *Br J Haematol* 2008, 141:32–35.
3. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ: Ehlers-danlos syndromes: revised nosology, villefranche, 1997. Ehlers-danlos national foundation (USA) and ehlers-danlos support group (UK). *Am J Med Genet* 1998, 77(1):31–37.
4. Germain DP: Ehlers-danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis* 2007, 2:32.

5. Tinkle BT, Bird HA, Grahame R, Lavalley M, Levy HP, Silience D: The lack of clinical distinction between the hypermobility type of ehlers-danlos syndrome and the joint hypermobility syndrome (a.k.a. hypermobility syndrome). *Am J Med Genet A* 2009, 149A:2368–2370.
6. Grahame R, Bird HA, Child A: The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol* 2000, 27:1777–1779.
7. De Paepe A, Malfait F: The ehlers-danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet* 2012, 82:1–11.
8. Burcharth J, Rosenberg J: Gastrointestinal surgery and related complications in patients with ehlers-danlos syndrome: a systematic review. *Dig Surg* 2012, 29:349–357.
9. Malfait F, Symoens S, De Backer J, Hermanns-Lê T, Sakalihan N, Lapière CM, Coucke P, De Paepe A: Three arginine to cysteine substitutions in the pro-alpha (I)-collagen chain cause ehlers-danlos syndrome with a propensity to arterial rupture in early adulthood. *Hum Mutat* 2007, 28:387–395.
10. Arendt-Nielsen L, Kaalund S, Bjerring P, Høgsaa B: Insufficient effect of local analgesics in Ehlers danlos type III patients (connective tissue disorder). *Acta Anaesthesiol Scand* 1990, 34:358–361.
11. OrphanAnesthesia - anesthesia recommendations for patients suffering from ehlers-danlos syndrom. [[http://www.orphananesthesia.eu/en/rare-diseases/published-guidelines/cat\\_view/61-rare-diseases/60-published-guidelines/89-ehlersdanlos-syndrome.html](http://www.orphananesthesia.eu/en/rare-diseases/published-guidelines/cat_view/61-rare-diseases/60-published-guidelines/89-ehlersdanlos-syndrome.html)].
12. Orphanet emergency type IV ehlers-danlos syndrome. [[https://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/Emergency\\_Ehlers-DanlosTypeIV-enPro4042.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/Emergency_Ehlers-DanlosTypeIV-enPro4042.pdf)].
13. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH: Clinical and genetic features of ehlers-danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000, 342:673–680.
14. Castori M: Surgical recommendations in ehlers-danlos syndrome(s) need patient classification: the example of ehlers-danlos syndrome hypermobility type (a.k.a. Joint hypermobility syndrome). *Dig Surg* 2012, 29:453–455.
15. Kuczkowski KM: Ehlers-danlos syndrome in the parturient: an uncommon disorder–common dilemma in the delivery room. *Arch Gynecol Obstet* 2005, 273:60–62.
16. Dolan P, Sisko F, Riley E: Anesthetic considerations for ehlers-danlos syndrome. *Anesthesiology* 1980, 52:266–269.
17. Duthie G, Singh M, Jester I: Laparoscopic management of colonic complications in ehlers-danlos syndrome type IV. *J Pediatr Surg* 2012, 47:e1–e3.
18. Ohashi N, Furutani K, Ishii H, Baba H: [Perioperative brachial plexus injury caused by hyperabduction of the upper extremity in a patient with ehlers-danlos syndrome in the prone position]. *Masui* 2012, 61:626–628.
19. Halko GJ, Cobb R, Abeles M: Patients with type IV ehlers-danlos syndrome may be predisposed to atlantoaxial subluxation. *J Rheumatol* 1995, 22:2152–2155.
20. Mathias CJ, Low DA, Iodice V, Owens AP, Kirbis M, Grahame R: Postural tachycardia syndrome–current experience and concepts. *Nat Rev Neurol* 2012, 8:22–34.
21. Anstey A, Mayne K, Winter M, Van de Pette J, Pope FM: Platelet and coagulation studies in ehlers-danlos syndrome. *Br J Dermatol* 1991, 125:155–163.
22. De Paepe A, Malfait F: Bleeding and bruising in patients with ehlers-danlos syndrome and other collagen vascular disorders. *Br J Haematol* 2004, 127:491–500.
23. Stine KC, Becton DL: DDAVP therapy controls bleeding in ehlers-danlos

- syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997, 19:156–158. 24. Yasui H, Adachi Y, Minami T, Ishida T, Kato Y, Imai K: Combination therapy of DDAVP and conjugated estrogens for a recurrent large subcutaneous hematoma in ehlers-danlos syndrome. *Am J Hematol* 2003, 72:71–72. 25. Balduini CL, Noris P, Belletti S, Spedini P, Gamba G: In vitro and in vivo effects of desmopressin on platelet function. *Haematologica* 1999, 84:891–896. 26. Mast KJ, Nunes ME, Ruymann FB, Kerlin BA: Desmopressin responsiveness in children with ehlers-danlos syndrome associated bleeding symptoms. *Br J Haematol* 2009, 144:230–233. 27. Malfait F, De Paepe A: Bleeding in the heritable connective tissue disorders: mechanisms, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2009, 23:191–197. 28. Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, Collins PW, Kitchen S, Dolan G, Mumford AD: The rare coagulation disorders—review with guidelines for management from the united kingdom haemophilia centre Doctors’ organisation. *Haemophilia* 2004, 10:593–628. 29. Faber P, Craig WL, Duncan JL, Holliday K: The successful use of recombinant factor VIIa in a patient with vascular-type ehlers-danlos syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007, 51:1277–1279. 30. Wimmer PJ, Howes DS, Rumoro DP, Carbone M: Fatal vascular catastrophe in ehlers-danlos syndrome: a case report and review. *J Emerg Med* 1996, 14:25–31. 31. Rao V: Central venous complications in Ehler-Danlos syndrome: A case report. *Indian J Anaesth* 2002. 32. Nice.org.Uk. [<http://publications.nice.org.uk/guidance-on-the-use-of-ultrasound-locating-devices-for-placing-central-venous-catheters-ta49>], last retrieved 04.03.2014. 33. Wigmore TJ, Smythe JF, Hacking MB, Raobaikady R, MacCallum NS: Effect of the implementation of NICE guidelines for ultrasound guidance on the complication rates associated with central venous catheter placement in patients presenting for routine surgery in a tertiary referral centre. *Br J Anaesth* 2007, 99:662–665. 34. Solan K, Davies P: Anaesthetic and intensive care management of a patient with ehlers-danlos type IV syndrome after laparotomy. *Anaesthesia* 2004, 59:1224–1227. Wiesmann et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:109 <http://www.ijrd.com/content/9/1/109> 35. Orphanet.Uk. [[https://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/Emergency\\_Ehlers-DanlosTypeIV-enPro4042.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/Emergency_Ehlers-DanlosTypeIV-enPro4042.pdf)]. Last retrieved 22.06.2014. 36. Abouleish E: Obstetric anaesthesia and ehlers-danlos syndrome. *Br J Anaesth* 1980, 52:1283–1286. 37. Wegener JT, Frässdorf J, Stevens MF: Effective plexus anaesthesia in a patient with ehlers-danlos syndrome type III. *Eur J Anaesthesiol* 2009, 26:619–621. 38. Hakim AJ, Grahame R, Norris P, Hopper C: Local anaesthetic failure in joint hypermobility syndrome. *J R Soc Med* 2005, 98:84–85. 39. Arendt-Nielsen L, Kaalund S, Høgsaa B, Bjerring P, Grevy C: The response to local anaesthetics (EMLAR-cream) as a clinical test to diagnose between hypermobility and Ehlers danlos type III syndrome. *Scand J Rheumatol* 1991, 20(3):190–195. 40. Lind J, Wallenburg HCS: Pregnancy and the ehlers-danlos syndrome: a retrospective study in a Dutch population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002, 81:293–300. 41. Castori M, Morlino S, Dordoni C, Celletti C, Camerota F, Ritelli M, Morrone A, Venturini M, Grammatico P, Colombi M: Gynecologic and obstetric implications of the joint hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers-danlos syndrome hypermobility type) in 82 Italian patients. *Am J Med Genet A* 2012, 158A:2176–2182.

42. Dubruc E, Dupuis-Girod S, Khau Van Kien P, Denis-Belicard E, Chirossel C, Fokstuen S, Touraine R, Plauchu H: [Pregnancy and ehlers-danlos vascular syndrome: Patients' care and complications.]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013, 42(2):159–165.
43. Kuczkowski KM, Benumof JL: Cesarean section and ehlers-danlos syndrome: choice of anesthesia. *Int J Obstet Anesth* 2002, 11:222–224.
44. Schievink WI, Gordon OK, Tourje J: Connective tissue disorders with spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension: a prospective study. *Neurosurgery* 2004, 54:65–70. discussion 70–1.

Page 9 of 9

doi:10.1186/s13023-014-0109-5 Cite this article as: Wiesmann et al.: Recommendations for anesthesia and perioperative management in patients with Ehlers-Danlos syndrome(s). *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014 9:109.

U.N.S.E.D.