



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



FAITES LE POINT

Les syndromes d'Ehlers–Danlos : classification, diagnostics différentiels et traitements



Ehlers–Danlos syndromes: Classification, treatment and differential diagnosis



Karelle Bénistan

Karelle Bénistan

Centre de référence des syndromes d'Ehlers-Danlos, hôpital Raymond Poincaré, 104,
boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches, France

Reçu le 27 novembre 2017 ; reçu sous la forme révisée le 26 mars 2018 ; accepté le 9 juillet 2018

Disponible sur Internet le 10 septembre 2018

MOTS CLÉS

Syndromes
d'Ehlers-Danlos
(SED) ;
Bases génétiques ;
Classification ;
Pathologies du
spectre de
l'hypermobilité ;
Rééducation ;
Douleur

Résumé Les syndromes d'Ehlers–Danlos (SED) sont un groupe hétérogène de maladies héréditaires du tissu conjonctif, dues à des anomalies de la matrice extracellulaire. Une classification actualisée avec 13 types de SED a été publiée en 2017 et fait désormais référence. Le diagnostic de chaque type de SED repose sur des critères bien définis. Le syndrome d'Ehlers–Danlos hypermobile est le type le plus fréquent. Il se manifeste par une hyperlaxité articulaire généralisée, des entorses et des (sub)luxations à répétition et un tableau douloureux chronique. La prise en charge de ces patients est complexe et pluridisciplinaire. Ses bases physiopathologiques ne sont pas encore connues. La génétique des 12 autres types de SED est en revanche désormais bien identifiée, ce qui permet une confirmation diagnostique en biologie moléculaire. Les diagnostics différentiels demeurent nombreux. Le plus difficile est de distinguer le SED hypermobile des pathologies du spectre de l'hypermobilité. La prise en charge des SED repose pour l'instant sur des traitements symptomatiques. La possibilité désormais d'identifier les gènes responsables et l'apport des nouvelles technologies en génétique laissent espérer l'émergence de thérapies spécifiques.

© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS.

Adresse e-mail : karelle.benistan@aphp.fr

<https://doi.org/10.1016/j.douler.2018.07.010>
1624-5687/© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS.

Les syndromes d'Ehlers–Danlos (SED) sont un groupe hétérogène de maladies héréditaires du tissu conjonctif caractérisées par la triade : hyperlaxité articulaire, hyperélasticité cutanée et fragilité des tissus conjonctifs. Ils sont dus à des anomalies de la biosynthèse et/ou de la structure de protéines de la matrice extracellulaire. Leur prévalence est estimée à 1 pour 5000. Une classification actualisée avec 13 types de SED (répartis en 7 groupes pathogéniques) a été publiée en 2017 et fait désormais référence (Tableau 1). Elle remplace la classification de Villefranche qui était utilisée depuis 1998. Il est important de distinguer les différents types de SED car ils n'exposent pas aux mêmes complications et leur pronostic est donc différent. Le diagnostic de chaque type de SED repose sur des critères définis par un consortium international [1–3].

Syndrome d'Ehlers–Danlos hypermobile

Le syndrome d'Ehlers–Danlos hypermobile (SEDh) est le type le plus fréquent. Ses bases physiopathologiques ne sont pas encore identifiées. Il semble se transmettre sur le mode autosomique dominant et être plus fréquent chez les femmes.

Il se manifeste par une hyperlaxité articulaire généralisée (Fig. 1), des entorses et des (sub)luxations à répétition et un tableau douloureux chronique retentissant sur la qualité de vie (limitation des capacités physiques).

Tableau 1 Classification internationale 2017 des SED.

<i>The 2017 International Classification of the EDS (Malfait et al.)</i>	Gène	Protéine	Transmission
A – Défauts dans la structure primaire du collagène			
Classical EDS	COL5A1/2 COL1A1	Type V collagen Type I collagen (rare)	AD AD
Vascular EDS	COL3A1 COL1A1	Type III collagen Type I collagen (rare)	AD AD
Cardiacvalvular EDS	COL1A2	Type I collagen (total abs of α 2 chain)	AR
Arthrochalasia EDS	COL1A1/2	Type I collagen (N-propeptide processing)	AD
Dermatosparaxis EDS	ADAMTS2	ADAMTS-2	AR
B – Défauts de repliement et de réticulation du collagène			
Kyphoscoliotic EDS	PLOD1 FKBP14	Lysylhydroxylase 1 FKBP22	AR AR
C – Défauts dans la structure et la fonction de la myomatrix, interface entre le muscle et la ME			
Classical-like EDS	TNXB	Tenascin-XB	AR
Myopathic EDS	COL12A1	Collagen XII	AR/AD
D – Défaut de biosynthèse des glycosaminoglycanes			
Musculocontractural EDS	CHST14	Dermatan 4-sulfotransferase 1	AR
Musculocontractural EDS	DSE1	Dermatan sulfate epimerase 1	AR
Spondylodysplastic EDS/Progeroid 1	β 4GalT7	β 4GalT7 (galactosyl- transferase I)	AR
Spondylodysplastic EDS/Progeroid 2	β 3GalT6	β 3GalT6 (galactosyl- transferase II)	AR
E – Défauts dans la voie du complément			
Periodontal EDS	C1R/C1S	C1r/C1s	AD
F – Défauts de processus intracellulaires			
Spondylocheirodysplastic EDS	SLC39A13	ZIP13	AR
Brittle Cornea syndrome	ZNF469 PRDM5	ZNF469 PRDM5	AR AR
G – Formes non résolues de SED			
Hypermobile EDS	?	?	AD



Figure 1. Hyperlaxité articulaire dans les SED.

Le score de Beighton est un des moyens simples de mesurer l'hyperlaxité articulaire. Les critères diagnostiques permettant de poser ce diagnostic sont listés dans l'annexe 1. Les patients décrivent des douleurs articulaires, musculaires, rachidiennes mais aussi abdominales, pelviennes ou des céphalées. Une composante neuropathique est souvent retrouvée au score DN4 avec parfois des tableaux d'hyperalgésie généralisée. Les SEDh ont des conséquences psychosociales pouvant conduire à des syndromes anxiodépressifs et à des attitudes d'évitement des situations à risque de récurrence d'entorses ou de luxations (allant parfois jusqu'à la kinésiophobie). D'autres symptômes moins spécifiques sont décrits dans le SED hypermobile : fatigabilité anormale, troubles de la proprioception, maladresse, syndrome de déficit postural, anomalies de statique rachidienne, symptômes digestifs (troubles fonctionnels intestinaux, hernies et prolapsus), troubles vésicosphinctériens, résistance aux anesthésiques locaux... En conséquence, la prise en charge de ces patients est complexe et pluridisciplinaire [4,5].

SED classique

Le SED classique est dû à une mutation dans un des gènes du collagène 5. Il se manifeste par une hyperlaxité articulaire généralisée et une atteinte cutanée caractéristique : peau douce et veloutée, hyperextensible, fragile, hématomes, cicatrices papyracées atrophiques, pseudotumeurs molluscoïdes (Fig. 2).



Figure 2. Peau dans le SED classique.

SED classique-like

Le SED classique-like avec déficit en ténascine X se distingue de la forme classique par sa transmission autosomique récessive, l'atteinte neuromusculaire et l'absence de cicatrices atrophiques.

SED vasculaire

Le SED vasculaire est dû à des mutations dans le gène *COL3A1* (rarement *COL1A1*). Les patients ont souvent un morphotype évocateur et une peau fine laissant apparaître le réseau veineux sous-cutané. Ils sont exposés à des complications pouvant engager le pronostic vital : complications artérielles (dissection, anévrisme ou fistule artérioveineuse), perforations coliques spontanées, pneumothorax et risque de fragilité de la paroi utérine (en particulier lors de l'accouchement).

SED cyphoscoliotique

Le SED cyphoscoliotique, de transmission autosomique récessive, est responsable d'une hypotonie musculaire congénitale, d'une cyphoscoliose congénitale sévère, d'une hyperlaxité articulaire et expose à des complications artérielles. Il est dû soit à un déficit en lysyl-hydroxylase 1 (associé à des cicatrices atrophiques et une fragilité oculaire pouvant aller du décollement de rétine à la rupture du globe), soit à des mutations du gène *FKBP14* (associé alors à une surdité congénitale et une atrophie musculaire).

SED arthrochaliasique

Le SED arthrochaliasique est dû à des mutations dans les gènes du collagène 1. Les patients présentent une histoire de luxation congénitale des hanches, une hyperlaxité articulaire compliquée d'entorses et de luxations, une peau fragile et hyperextensible avec des cicatrices atrophiques, une hypotonie musculaire et une cyphoscoliose.

SED dermatosparaxis

Le SED dermatosparaxis, de transmission autosomique récessive est dû à un déficit de l'enzyme chargée du clivage

du procollagène de type 1 (codée par le gène *ADAMTS2*). Il se manifeste par une fragilité cutanée extrême, une peau redondante, des hernies abdominales, un retard de croissance et des caractéristiques craniofaciales évocatrices. Il expose à des complications périnatales liées à la fragilité du tissu conjonctif.

SED spondylodysplasique

Le SED spondylodysplasique, de transmission autosomique récessive, est responsable d'une petite taille, d'une incurvation des membres, d'une hypotonie musculaire et d'un retard psychomoteur. Des anomalies sont retrouvées sur les radiographies osseuses. Il est dû à des mutations soit dans le gène *B4GALT7* (associé à une synostose radio-ulnaire et des contractures des coudes), soit dans le gène *B3GALT6* (associé alors à une cyphoscoliose précoce, des contractures des mains, une ostéoporose, des anévrismes de l'aorte), soit dans le gène *SLC39A13* (avec atrophie de l'éminence thénar) [6,7].

SED « musculocontractural »

Le SED « musculocontractural », de transmission autosomique récessive, est évoqué devant des contractures congénitales en adduction-flexion, des pieds équinovarus, une fragilité cutanée avec cicatrices atrophiques, des luxations récurrentes, une déformation thoracique, des pneumothorax et des troubles ophtalmologiques. Il est du plus souvent à des mutations du gène *CHST14*, et exceptionnellement du gène *DSE*.

Brittle Cornea Syndrome

Le Brittle Cornea Syndrome, de transmission autosomique récessive, est due à des mutations dans les gènes *ZNF469* et *PRDM5*. Il se manifeste par des signes ophtalmologiques sévères (fragilité des tissus), une surdité et des troubles musculosquelettiques.

SED myopathique

Le SED myopathique se manifeste par une hypotonie musculaire congénitale, des contractures articulaires proximales, une hyperlaxité des articulations distales et un retard de développement moteur. Il est dû à des mutations dans le gène *COL12A1*.

SED parodontal

Le SED parodontal, de transmission autosomique dominante, entraîne une périodontopathie précoce sévère et prédispose aux infections. Les patients présentent des placards d'hématomes pré-tibiaux. Il est dû à des mutations dans les gènes *C1R* ou *C1S*.

SED cardiaque valvulaire

Le SED cardiaque valvulaire, de transmission autosomique récessive, est dû à des mutations du gène *COL1A2* et responsable d'une valvulopathie sévère progressive.

Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels sont nombreux. Le plus difficile est de distinguer le SED hypermobile des pathologies du spectre de l'hypermobilité (ces patients empruntent des signes cliniques au SEDh sans en remplir l'ensemble des critères diagnostiques). Leurs bases moléculaires ne sont pas encore élucidées ce qui ne facilite pas la délimitation du périmètre entre ces 2 entités cliniques. L'utilisation des nouveaux critères diagnostiques prend ici toute son importance et permet d'éviter certaines confusions (Annexe 1). Lorsque ces critères diagnostiques ne sont pas remplis, le diagnostic de SED ne doit pas être posé. Les patients doivent en revanche être suivis afin de surveiller l'apparition éventuelle de nouveaux signes cliniques qui pourraient alors faire reconsidérer le diagnostic de SED dans un deuxième temps. Mais il s'agit de ne pas méconnaître également d'autres diagnostics différentiels, tels que : fibromyalgie, arthropathies dégénératives chroniques acquises au cours de la vie, pathologies rhumatologiques inflammatoires ou auto-immunes, hétérotopies nodulaires péricardiales (à évoquer devant une symptomatologie de SED associée à de l'épilepsie), myopathies avec hyperlaxité articulaire (en particulier celles qui sont en rapport avec des mutations du collagène 6), ostéogenèse imparfaite (à évoquer devant des antécédents de fractures multiples), syndrome de Marfan (souvent associé à une ectopie du cristallin, une scoliose, une dilatation de l'aorte, un pneumothorax), syndrome de Loeys–Dietz (associé à des anévrismes et tortuosités artériels), syndrome de Silverman ou de Münchhausen [8]. Enfin, devant une hyperlaxité associée à une déficience intellectuelle ou à des troubles du comportement il convient d'évoquer d'autres diagnostics (pathologies génétiques syndromiques comme le syndrome de l'X fragile par exemple). Certains de ces diagnostics différentiels peuvent être confirmés par des examens génétiques spécifiques.

L'Annexe 2 illustre l'arbre décisionnel devant une suspicion de SED.

Des études génétiques sont proposées aux patients qui remplissent les critères diagnostiques de l'un des 12 types de SED dont les bases moléculaires sont désormais bien connues. Seul le SEDh ne dispose pas pour l'instant de test génétique de confirmation, d'où l'importance des critères diagnostiques cliniques. Cependant, des études génétiques sont proposées dans certaines familles de SEDh afin de ne pas méconnaître une forme atypique de SED à risque de complications sévères. De plus des stratégies d'identification de nouveaux gènes dans le SEDh sont en développement.

Il n'existe pas à ce jour de traitement spécifique pour les SED.

Les SED conduisent fréquemment les patients à des situations de handicap, en particulier locomoteur.

Dans les formes associées à des atteintes vasculaires ou à une fragilité tissulaire extrême, le pronostic vital peut être engagé et les patients doivent être référés à des services habitués à ce type de prise en charge.

Les douleurs dans les SED sont complexes : nociceptives et neuropathiques, localisées ou généralisées, souvent mal soulagées par les antalgiques usuels conduisant les patients à recourir à des antalgiques puissants ou à développer des stratégies d'adaptation [9]. Leur retentissement psychosocial est important et doit être considéré. Un traitement de fond de la douleur est souvent nécessaire afin d'éviter la surconsommation d'antalgiques de paliers 2 et 3. Les patients peuvent être améliorés par d'autres méthodes : hypnose, sophrologie, relaxation, acupuncture, mésothérapie, application de patchs antalgiques, de chaleur ou de froid, neurostimulation électrique transcutanée [4].

La prise en charge repose aussi sur la médecine physique et de réadaptation. La kinésithérapie associe : travail postural, exercices proprioceptifs, balnéothérapie, musculation en isométrique en aérobie, reconditionnement progressif à l'effort, réassurance et éducation.

Les manipulations doivent être évitées.

Les ergothérapeutes et les orthésistes peuvent proposer selon les besoins : aides techniques, appareillage, vêtements compressifs, orthèses de repos... [10].

Les mesures de lutte contre la fatigue chronique et une psychothérapie cognitivo-comportementale sont aussi préconisées. Certains régimes et traitements peuvent améliorer les symptômes digestifs et gynécologiques.

La chirurgie orthopédique comporte des risques et doit être discutée au cas par cas avec des chirurgiens impliqués dans la prise en charge spécifique de ces patients (risque d'échec, de saignement, de troubles de la cicatrisation, d'infection). Certaines techniques chirurgicales sont plus appropriées que d'autres. De même la rééducation post-chirurgicale doit être adaptée.

Sur le plan cutané, il convient de protéger les angles du mobilier et de prescrire des protections en mousse aux enfants qui présentent une fragilité cutanée marquée, pour éviter les cicatrices inesthétiques. Les sutures doivent comporter davantage de points, avec du fil non résorbable qui sera laissé en place plus longtemps.

Une prise en charge multidisciplinaire spécialisée est donc souvent nécessaire chez ces patients.

Conclusion

Les syndromes d'Ehlers–Danlos (SED) sont un groupe de 13 sous-types nosologiques, avec pour chacun une base physiopathologique, des critères diagnostiques spécifiques, des complications et un pronostic différents. Il est très important d'aller jusqu'aux explorations génétiques pour

confirmer un diagnostic et proposer au patient un suivi et une prise en charge adaptés au sous-type de SED dont il est atteint, et pour délivrer un conseil génétique précis aux familles. La possibilité désormais d'identifier les gènes responsables de 12 parmi les 13 types de SED et l'apport des nouvelles technologies en génétique laissent espérer l'émergence future de thérapies spécifiques pour chaque type de SED.

Déclaration de liens d'intérêts

KB. Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, pour CERECARE.

Annexe A. Matériel complémentaire

La version audio de cet article au format mp3 (podcast) est disponible en ligne sur <http://www.sciencedirect.com> et <https://doi.org.10.1016/j.douler.2018.07.010>.

Références

- [1] Malfait F, et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175(1):8–26.
- [2] Malfait F, De Paepe A. The Ehlers-Danlos syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2014;802:129–43.
- [3] Beighton P, et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology Villefranche, 1997. Ehlers–Danlos National Foundation (USA) and Ehlers–Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998;77(1):31–7.
- [4] Syx D, et al. Hypermobility, the Ehlers–Danlos syndromes and chronic pain. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35(Suppl 1075):116–22.
- [5] Tinkle B, et al. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a Ehlers–Danlos syndrome Type III and Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type): clinical description and natural history. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175(1):48–69.
- [6] Malfait F, et al. Defective initiation of glycosaminoglycan synthesis due to B3GALT6 mutations causes a pleiotropic Ehlers–Danlos-syndrome-like connective tissue disorder. *Am J Hum Genet* 2013;92(6):935–45.
- [7] Faiyaz-Ul-Haque M, et al. A novel missense mutation in the galactosyltransferase-I (B4GALT7) gene in a family exhibiting facioskeletal anomalies and Ehlers–Danlos syndrome resembling the progeroid type. *Am J Med Genet A* 2004;128A(1):39–45.
- [8] Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D, Alaerts M, Van Laer L, Loeys BL. Differences in manifestations of Marfan syndrome Ehlers–Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg* 2017;6(6):582–94.
- [9] Scheper MC, et al. Generalized Hyperalgesia in children and adults diagnosed with Hypermobility Syndrome and Ehlers–Danlos Syndrome Hypermobility type: a discriminative analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69(3):421–9.
- [10] Chopra P, et al. Pain management in the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175(1):212–9.