



Reçu le :
12 novembre 2015
Accepté le :
12 novembre 2015

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type III. De la physiopathologie à la thérapeutique

Ehlers-Danlos syndrome type III. From physiopathology to therapeutic

C. Hamonet^{a,*}, E. Vlamynck^c, R. Haidar^d, C. Bonny^d, G. Mazaltarine^e

^a Consultation Ehlers-Danlos, Hôtel-Dieu de Paris, 1, place du Parvis-Notre-Dame, 75004 Paris, France

^b Faculté de médecine, université Paris-Est-Créteil, 8, rue du Général-Sarail, 94100 Créteil, France

^c Orthopédie Vlamynck, 34, rue de l'Orangerie, 78000 Versailles, France

^d SCI Haidar, 140, rue Saint-André, 59000 Lille, France

^e Service de rééducation neuro-orthopédique, hôpital Henri-Mondor-Albert-Chenevier, 48, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France

Summary

Since 17 years, we follow a cohort of patients with Ehlers-Danlos disease type III in concordance with the criteria of Brighton (Grahame) and Villefranche (Beighton). They are now 2350. The observed clinical manifestations, more severe in females, are the expression of a syndrome of tissue fragility and proprioceptive disorders. Hereditary non-mendelian inheritance affect the tissue collagen impairs the strength and responsiveness of the entire connective system of the human body. From this observation result of the pathophysiological consequences to better interpret clinical disease that *sixth sense*: that of perception of her own body and guide treatment. These aim to restore proprioception, especially using orthosis and particularly compression garments. Oxygen therapy appears to be the best treatment for fatigue. Surgery has very few indications and can cause significant aggravations. The contribution of psychology is important.

© 2015 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Ehlers-Danlos syndrome type III, Proprioceptivity, Pains, Orthosis, Compressive garments, Lidocaine injections

Résumé

Depuis 17 ans, nous suivons une cohorte patients atteints d'une maladie d'Ehlers-Danlos de type III répondant aux critères de Brighton (Grahame) et de Villefranche (Beighton). Ils sont maintenant 2350. Les manifestations cliniques observées, plus sévères chez les femmes, sont l'expression d'un syndrome de fragilités tissulaires et de désordres proprioceptifs. L'atteinte héréditaire à transmission non mendélienne du tissu collagène compromet la solidité et la réactivité de l'ensemble du dispositif conjonctif du corps humain. De ce constat découlent des conséquences physiopathologiques qui permettent de mieux interpréter la clinique de cette maladie du *sixième sens* : celui de la perception de son propre corps et d'orienter les thérapeutiques. Celles-ci ont pour objectif de restaurer la proprioception, notamment à l'aide des orthèses et particulièrement des vêtements compressifs. L'oxygénothérapie apparaît comme le meilleur traitement de la fatigue. La chirurgie a de très rares indications et peut provoquer des aggravations importantes. L'apport de la psychologie est important.

© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Syndrome d'Ehlers-Danlos type III, Proprioception, Douleurs, Dystonie, Orthèses, Vêtements compressifs, Injections de lidocaïne

* Auteur correspondant.
e-mail : pr.hamonet@wanadoo.fr (C. Hamonet).

Introduction

Depuis 17 ans nous suivons, en consultations hospitalières, plusieurs fois par semaine, des familles de personnes avec un syndrome d'Ehlers-Danlos (hypermobilité type III/JHA) formant une cohorte de 2350 patients.

Tous ces patients répondent aux critères de la classification de Villefranche [1] des généticiens et aux critères de Brighton [2] des rhumatologues.

L'examen clinique approfondi a pu mettre en évidence un nombre important de manifestations pouvant altérer profondément la qualité de vie, parmi lesquelles dominent les douleurs et la fatigue. Une étude statistique récente sur les 279 patients (2014–2015) a permis de mettre en évidence les caractéristiques cliniques les plus fréquentes et responsables des situations de handicap (*disabling situations*) les plus sévères. Ce sont elles qui ont à la fois la plus grande valeur diagnostique et la meilleure signification en termes de sévérité. Ce point est important dans une pathologie dont les effets sont très largement négligés du fait de préjugés médicaux et de descriptions, jusqu'ici incorrectes, car incomplètes de ce syndrome.

Une particularité déroute volontiers les médecins et les fait douter du récit de leurs patients, c'est la multiplicité des manifestations cliniques. Ceci est en fait un argument fort en faveur du diagnostic de maladie d'Ehlers-Danlos puisqu'il s'agit d'une maladie diffuse du collagène qui est la trame solidarisant 80 % des constituants du corps humain : les tissus conjonctifs. Tous les organes sont concernés. Cette constatation permet de comprendre deux conséquences pour le corps humain qui vont conditionner les expressions cliniques multiples et variables de la maladie.

La première conséquence est la fragilité des tissus responsable des hémarthroses (ecchymoses, règles abondantes, saignements des gencives) par rupture des petits vaisseaux, de la fragilité de la peau, des organes internes et des difficultés de cicatrisation. La deuxième conséquence est la modification des réactions mécaniques des tissus conjonctifs qui sont étirables mais ont perdu leur élasticité. La conséquence est alors générale pour tout le corps : les capteurs de sensations (contact, déplacement, douleur, chaleur, froid) ne régissent pas ou trop ou de façon inappropriées en déformant les sensations ou les localisant mal. Ce mécanisme concerne le système nerveux central responsable de la motricité volontaire et de la perception consciente du corps ainsi que le système du contrôle automatique du mouvement et l'ensemble du système neurovégétatif qui contrôle la régulation de la température du corps, la circulation sanguine et l'activité des organes internes (digestifs, vésico-sphinctériens). Les organes de l'audition, de l'olfaction, de l'équilibre et de la vision (contrôle musculaire de la vision des deux yeux principalement) sont également concernés, leurs capteurs spécialisés réagissant le plus souvent par excès.

Ainsi une vision synthétique de la maladie d'Ehlers-Danlos se profile : une maladie de la proprioception (perception de son propre corps) qui constitue un véritable *sixième sens*. Le sens qui renseigne en permanence les centres neurologiques de régulation sur la proprioception externe ou l'état extérieur du corps (contacts, température, mouvements...), proprioception interne (état de réplétion de la vessie, de distension des intestins) et de l'état de proprioception environnementale proche avec la vision, l'audition, l'odorat, l'olfaction-gustation.

Cette interprétation permet de mieux comprendre l'étrangeté parfois ressentie vis-à-vis de leur corps par les personnes concernées qui disent : « mon corps ne m'obéit pas », « mon esprit et mon corps sont comme séparés ». Ce trouble proprioceptif ouvre des pistes de réflexion pour l'interprétation des manifestations cognitives (mémoire, attention, orientation) et psychopathologiques (accès de panique, angoisses, cauchemars, émotivité excessive) fréquemment rencontrées.

La clinique du syndrome d'Ehlers-Danlos

Elles sont toutes responsables de limitations fonctionnelles et d'inconforts, elles sont diffuses (« tout le corps est douloureux »), elles sont variables avec un état permanent soumis à des « crises d'Ehlers-Danlos » (selon l'appellation qui leur est donnée par les patients eux-mêmes) (fig. 1–4). Elles connaissent des accentuations au moment de la puberté, après la naissance du premier enfant, lors d'un traumatisme accidentel ou chirurgical.

Les manifestations cliniques suivantes sont retrouvées contribuant au diagnostic clinique de syndrome d'Ehlers-Danlos, en l'absence de tests génétiques pour cette forme et à l'appréciation de sa sévérité fonctionnelle [3] : les douleurs (douleurs articulaires multiples : 95 %, migraines : 82 %, myalgies : 87 %), la fatigue (93 %), les troubles du sommeil (87 %), les troubles



Figure 1. Rétraction des muscles ischio-jambiers (diminution de l'étirabilité des muscles postérieurs des membres inférieurs 68 %).



Figure 2. Test talon-fesse (étirabilité des muscles antérieurs des membres inférieurs).



Figure 4. Test d'hypermobilité de l'épaule de Cyriel (fiabilité supérieure au Beighton).

proprioceptifs moteurs (trouble du contrôle volontaire, maladroitness : 87 %, luxations/subluxations : 82 %, entorses/pseudo entorses : 74 %, rétractions des muscles fléchisseurs des genoux : 68 %, rétractions des muscles de la plante des pieds : 82 %), fragilité de la peau (peau fine : 94 %, étirabilité excessive : 77 %, difficultés de cicatrisation : 71 %, hyperesthésie cutanée : 68 %), hémorragies (hémorragies génitales : 85 %, ecchymoses fréquentes : 84 %), dysfonctionnement du système neurovégétatif (pieds froids, confondus avec un syndrome de Raynaud : 82 %, reflux gastrique : 72 %, frilosité : 77 %, sueurs : 66 %, fièvres inexplicables : 55 %, palpitations : 66 %, hypotension), difficultés respiratoires (essoufflement : 79 %, crises aiguës respiratoires : 64 %), la fatigue visuelle : 82 %, une audition performante avec intolérance aux bruits : 76 %, les infections répétitives des voies aériennes supérieures (URI) : 74 %, des mouvements involontaires associés ou non à des crampes, des mouvements tremblés, saccadés expression une dystonie fréquente (64 %) et méconnue qui vient aggraver le désordre de la

motricité. Elle est nettement améliorée par des antiparkinsoniens tels que la L-DOPA. Les troubles de l'attention sont présents dans 65 % des cas ; associés à des altérations de la mémoire de travail (69 %) et des difficultés d'orientation dans l'espace et, parfois le temps créant un grand nombre de difficultés dans la vie quotidienne et pouvant bénéficier d'une rééducation spécifique neuropsychologique ou par orthophoniste. Il faut éviter les diagnostics par excès sur des clichés radiologiques en position debout du fait de l'hypermobilité de la colonne vertébrale. L'hypermobilité reste un signe très présent (97 %) mais elle peut avoir disparu avec les effets de l'âge ou manquer sans éliminer le diagnostic. La présence de rétractions des muscles fléchisseurs des genoux et des triceps est habituelle et ne doit pas faire écarter le diagnostic. Elles impliquent des mobilisations passives pour les réduire et améliorer la proprioception. L'hypermobilité n'a pas d'incidence sur les désordres proprioceptifs et s'accompagne même souvent, dans l'enfance et le début de l'adolescence, de performances sportives.



Figure 3. Ecchymoses (84 % des cas) par fragilité des petits vaisseaux. Risque hémorragique très important.

Les traitements du syndrome d'Ehlers-Danlos

Ils ont pour objectifs d'améliorer la proprioception incluant les manifestations respiratoires, de prévenir et de soulager les douleurs en privilégiant les traitements locaux plutôt que les traitements par voie générale qui ont des effets négatifs sur la perception du corps (proprioception).

Les orthèses occupent une très grande place. Elles renforcent les sensations corporelles et envoient davantage de messages aux centres neurologiques, ce qui permet une meilleure autorégulation de la position du corps et de ses mouvements. Les orthèses plantaires (*fig. 5*) comportent un appui antérieur (appui rétrocapital) sous l'avant-pied pour corriger le pied plat antérieur et un support sous la voûte plantaire pour



Figure 5. Orthèse plantaire de correction du pied plat antérieur et des rétractions plantaires (faux pied creux).

améliorer la perception du sol. Le port d'une orthèse de tronc (fig. 6) avec un appui lombaire et deux appuis antérieurs au niveau des épaules fournit des repères précieux au cerveau sur la position du corps. L'apport le plus efficace est la mise en place de vêtements compressifs, issus des vêtements pour brûlés avec des pressions moindres (fig. 7 et 8). Il s'agit de gilets à manches courtes, de coudières, de gantelets, de mitaines, de *pantys*, de *shortys*, de chevillières qui peuvent être portés en totalité ou partiellement le jour, en particulier lors des séances de kinésithérapie ou d'ergothérapie et de sports. Ils sont également efficaces contre les douleurs en bloquant par les sensations qu'ils provoquent, sa transmission (*gate control*). D'autres dispositifs (colliers cervicaux, coussins, dosserets, matelas à mémoire de forme, orthèses



Figure 6. Orthèse proprioceptive du tronc à appui scapulaire antérieur.



Figure 7. Vêtements compressifs proprioceptifs.

segmentaires de genou, de poignet, de repos de la main, de préhension ainsi que les adaptations d'ergothérapie pour l'écriture) ont des effets similaires sur les douleurs.

Les orthèses rigides ou « exosquelettes » selon la terminologie des patients sont utilisées pour stabiliser les articulations des membres inférieurs, la nuit notamment, en prévention des douleurs et des déformations, pour stabiliser le tronc en position assise (sièges moulés, sur supports mobiles avec maintien du tronc équipés d'une tablette pour l'école). Les orthèses cruro-pédieuses de marche (fig. 9) sont indiquées dans les subluxations de hanche très douloureuses et empêchant totalement la marche lorsqu'elles se produisent, dans ce cas, en sus des articulations libres (avec butée si besoin) de cheville, de genou, il faudra ajouter une articulation de



Figure 8. Gantelets compressifs et proprioceptifs avec dispositif d'agrippement.



Figure 9. Orthèses pelvi-cruro-pédiées de marche et blocage de hanche.

hanche reliée à une ceinture pelvienne rigide. L'appareillage peut être uni- ou bilatéral. Malgré son encombrement, cet appareillage s'est révélé très efficace, permettant une reprise de la marche après une interruption de plusieurs années d'utilisation d'un fauteuil roulant électrique. La rééducation est habituellement rapide, la décharge des appuis supprime les douleurs par contraintes articulaires et l'exosquelette redonnant des repères posturaux au système nerveux. Plus d'une centaine d'orthèses de marche ont été réalisées. L'appareil est porté au quotidien par 40 % des patients. L'efficacité apparaît sur le périmètre de marche qui est augmenté 73 % au domicile, 46 % à l'extérieur du domicile, sur les douleurs (la moitié des patients consomment moins d'antalgiques), le nombre de luxations (86 % des patients en ont moins) 39 % se sentent moins fatigués, 76 % se sentent plus autonomes, pour l'ensemble l'usage du fauteuil roulant est réduit de 34 %. Les orthèses rigides du tronc sont préférées aux orthèses souples par certains patients, d'autre (rares) doivent utiliser des minervas en cas de douleurs violentes et instabilité du cou. Le cas particulier de la scoliose, présente dans 29 % de nos cas. Si elle est évolutive, ce qui est très rare, elle requiert l'indication des corsets de correction en usage pour ce type de lésion où la chirurgie est très exceptionnellement nécessaire. D'autres types d'orthèses contribuent à lutter contre le désordre proprioceptif – ce sont les orthèses buccodentaires et notamment palatines pour permettre un meilleur contrôle positionnel de la tête à partir des sensations perçues par la langue, elles améliorent également la déglutition. Ce sont aussi les lunettes avec correction de la myopie fréquente, l'utilisation de lunettes spéciales « de repos » pour l'écran d'ordinateur, l'utilisation de verres prismatiques pour corriger les troubles de la vision binoculaire avec parfois un dédoublement des images.

Le traitement des douleurs doit privilégier les actions locales au niveau des tissus qui en sont à l'origine. Le traitement le plus efficace est l'activité physique (le pire dans cette pathologie est le repos musculaire tel qu'il peut être conseillé, avec

immobilisation, après une entorse par exemple). La kinésithérapie, en utilisant les techniques facilitant la proprioception et le travail isométrique, l'ergothérapie, les sports, sans aucune exclusive, sont le meilleur traitement de ce syndrome. La natation, l'équitation sont particulièrement efficaces. Le tai chi chuan, le yoga, les techniques de relaxation, l'autohypnose, l'aide de la gestion de la douleur et des limitations fonctionnelles par un psychologue ont ici un effet très important sur l'origine proprioceptive de la douleur.

Les traitements antalgiques, issus de la médecine physique, ont ici des applications efficaces : les stimulations transcutanées antalgiques (TENS) sont particulièrement efficaces ici du fait de la minceur de la peau qui permet une diffusion facile des courants. Les fréquences de 80 à 100 Hertz sont les plus efficaces, le temps d'utilisation du traitement est illimité. La chaleur, les massages sont plus efficaces que les ultra-sons ou les ondes de choc. Les applications de gels anti-inflammatoires ou de lidocaïne en application directe avec ou sans utilisation de patchs apportent des soulagements nets. Le traitement local de loin le plus efficace dans notre expérience est l'injection, au niveau des *trigger-zones* cutanées ou musculaires et autour des tendons douloureux, de lidocaïne (5 mg/mL) en très faible quantité. L'effet est très rapide (quelques secondes) et durable plusieurs jours, semaines ou plus. La réapparition de la douleur implique une nouvelle injection ou série d'injections dans le but de diminuer durablement les douleurs. Une allergie reconnue à la lidocaïne contre-indique ce traitement, l'adrénaline ne doit pas être associée. La tension artérielle peut baisser lors de la séance imposant alors un repos allongé. Cet effet spectaculaire, notamment au niveau des muscles du cou, des épaules, du tronc (incluant les douleurs costales avec gêne respiratoire aiguë), du bras, de l'avant-bras, du poignet et des doigts doit faire considérer ce traitement comme le traitement prioritaire dans les douleurs aiguës du syndrome d'Ehlers-Danlos. Le paradoxe du syndrome d'Ehlers-Danlos est que la lidocaïne est très peu efficace dans les anesthésies locales notamment dentaires, ou régionales par péridurales lors des accouchements entre autres. Cet élément constitue un argument diagnostic fort en faveur du syndrome.

Les techniques psychothérapeutiques de relaxation de désensibilisation au stress et à la douleur (hypnose) jouent un rôle important.

Les autres traitements du syndrome d'Ehlers-Danlos

L'oxygénothérapie par extracteurs ou bouteilles a fait la preuve de son efficacité auprès du millier de personnes que nous avons traitées sur la fatigue et les migraines. Elle agit aussi sur les douleurs musculaires, les fonctions cognitives et le sommeil. Elle représente, avec les orthèses, un des piliers principaux du traitement sans lequel bon nombre de nos

patients n'auraient pas pu continuer leurs activités. Elle est combinée à l'utilisation du Percussionnaire Impulsator[®] lorsqu'il y a des crises de « blocages respiratoires », des troubles de déglutition ou de phonation. L'utilisation habituelle est permanente avec des adaptations, des interruptions et des arrêts définitifs.

Les décontractants musculaires non hypnogènes ont un effet en diminuant la tension musculaire et les douleurs qui en résultent. Le Baclofène à faibles doses (30 mg/jour en 2 ou trois prises), la L-Carnitine (75 mg/kg en 3 prises).

Les antidystoniques sont indiqués chaque fois qu'il y a des manifestations de dystonie, leur bonne tolérance incite à les utiliser largement et à les maintenir s'il y a amélioration. Ils ont montré leur efficacité dans les grandes crises dystoniques spectaculaires. Après avoir utilisé l'Amantadine qui a été retirée du marché français, nous prescrivons la L-Dopa à 62,5 mg trois fois par jour en augmentant jusqu'à doubler la dose si nécessaire. Ce médicament apparaît aujourd'hui comme pouvant débloquent des situations jusque là très difficile à contrôler et a des effets qui débordent, dans nos propres observations, la seule action sur la dystonie.

Les traitements de la douleur par voie générale sont représentés par l'oxygénothérapie quotidienne qui a des effets très nets sur les maux de tête et plus modérés sur les douleurs musculaires ou thoraciques, le Tramadol en association ou non au Tramadol dans les crises en évitant les prises prolongées (risque d'addiction) et surtout le Néofam en injections ou en prise orale. Il apparaît comme l'antalgique fort le mieux adapté aux crises de SED. La codéine peut être efficace en association avec le paracétamol, les anti-inflammatoires. Les anti-inflammatoires aussi, avec prudence (risque hémorragique) et sous protection gastrique et intestinale. Les morphiniques, les médicaments qui diminuent la vigilance et la proprioception sont contre-indiqués. Leurs effets secondaires sur le SED sont souvent importants.

Les traitements anti-reflux gastriques sont souvent indiqués à doses renforcées et en deux prises hebdomadaires. Les médicaments contre le ballonnement, le régime pauvre en gluten, les médicaments accélérant le transit intestinal et les massages abdominaux sont indiqués.

La vitamine D est prescrite systématiquement tous les mois de façon continue car son taux sanguin est souvent très abaissé.

La chirurgie est à risques du fait des saignements, des difficultés de cicatrisation et de la fragilité des tissus qui rend illusoire les chirurgies orthopédiques des ligaments et des transferts musculaires. Les butées et greffe osseuses ne

consolident pas ou mal. De plus, elle déclenche habituellement des douleurs souvent difficiles à contrôler et une aggravation plus générale du syndrome. Quelques rares indications sont utiles dans certains cas de luxations de l'épaule résistant aux traitements par orthèses.

Un suivi psychologique est très souhaitable, notamment chez les adolescents.

Conclusion

Le syndrome d'Ehlers-Danlos apparaît comme une entité clinique multisymptomatique mais univoque sur le plan lésionnel : l'atteinte héréditaire du tissu collagène compromettant la solidité et la réactivité de l'ensemble du dispositif conjonctif du corps humain. De ce constat découlent des conséquences physiopathologiques qui permettent de mieux interpréter la clinique de cette maladie du *sixième sens* : celui de la perception de son propre corps et d'orienter les thérapeutiques. L'oxygénothérapie apparaît comme le meilleur traitement de la fatigue. La douleur bénéficie en premier lieu de traitements locaux dont les injections locales de lidocaïne. La dystonie est fréquente et réagit bien à la L-DOPA.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs C. Hamonet et G. Mazaltarine déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Les auteurs E. Vlaminck, R. Haidar, C. Bonny ont un lien d'intérêt direct, étant orthésistes du secteur privé et appliquant ces appareils sur les patients avec un syndrome d'Ehlers-Danlos.

Références

- [1] Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche. *Am J Med Genet* 1998;77(1):31-7.
- [2] Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol* 2000;27(7):1777-9.
- [3] Hamonet C, Brock I, Jaussaud R, Bienvenu B, Metlaine A, Vlaminck E, et al. Diagnosis and treatments of Ehlers-Danlos-Tschernogubow syndrome. A French experience on 2340 patients over 17 years. In: VIII Congresso nacional de enfermedades raras, Simposium Internacional de Familiares y Afectados por Ehlers-Danlos, Mesa Redonda; 2015.