

**Université Paris-Est-Créteil
(UPEC)**

Faculté de Médecine

**Certificat universitaire
Syndrome d'Ehlers-Danlos
Année universitaire 2014-2015**

Titre du mémoire

**Etude des apports de la L-dopa
dans le traitement du syndrome d'Ehler-Danlos .**

Par le Dr Marié-Tanay Chantal

Date de la soutenance : 25 septembre 2015

A Monsieur Le Professeur Claude Hamonet

Que je remercie chaleureusement pour son dévouement et la transmission de son savoir

A Monsieur Le Professeur Boris Bienvenu

Qui m'a cité pour la première fois ce nom bizarre de syndrome d'Ehlers-Danlos

A Monsieur Le Professeur Fausto Viader

Mes remerciements les plus sincères pour sa patience à mon égard

A tous nos Professeurs de ce certificat universitaire

Passionnés et passionnants

A tous mes camarades de cours,

Pour nos échanges enrichissants

**“ Qui craint de souffrir,
souffre déjà de ce qu’il craint “**

MONTAIGNE

Résumé

La dystonie, dans le syndrome d'Ehlers-Danlos, est un symptôme fréquent (57 % dans une série du Pr Hamonet (1)), bien qu'identifié tardivement. L'amantadine était prescrite pour la combattre, sur les conseils du Pr Césaró (3), depuis environ 5 ans. La disparition de cette molécule nous a conduit à prescrire directement de la L-Dopa, avec une réponse très positive sur les manifestations musculaires. Mais, on voit également une amélioration d'autres symptômes, dont la fatigue, qui peut être parfois « spectaculairement » diminuée. L'étude sur questionnaires des bénéfices de la L-Dopa est suffisamment significative pour, au minimum, lancer une étude en double aveugle, afin de confirmer ces premiers résultats.

Abstract

Dystonia is a symptom frequently associated with Ehlers-Danlos syndrome (in 57% of the cases according to (Hamonet, 1)). When prescribed to target it, L-Dopa gives a very positive response – and has also been reported to improve other symptoms, including tiredness which can be dramatically diminished according to some patients. A questionnaire-based survey of the benefits of L-Dopa on dystonia, pain, proprioception and tiredness on 22 patients shows results sufficiently encouraging to motivate, at least, a controlled double-blind study in order to confirm those results.

Mots clés

Syndrome d'Ehlers-Danlos, dystonie, L-Dopa, fatigue, dysautonomie

Ehlers-Danlos Syndrome, dystonia, L-Dopa, tiredness, dysautonomia

Plan

1/ Introduction

2/ Objectifs

3/ Dystonie dans le syndrome d'Ehlers-Danlos

A - les différentes manifestations

B - conseils thérapeutiques : Pr Cesaro

C - L- dopa et ses effets thérapeutiques : rappels

4/ Etude de la réponse clinique à la L-Dopa dans le SED

A - Cas clinique

B - Etude sur questionnaire :

méthodologie

résultats

C – Discussion

5/ Conclusion

6/ Bibliographie

1/ Introduction

La dystonie est un symptôme fréquent dans le syndrome d'Ehlers-Danlos: 57 % dans une série du Pr Hamonet (1). Elle doit être recherchée lors d'une suspicion de syndrome d'Ehlers-Danlos, et, inversement, une dystonie doit nous conduire à soupçonner cette étiologie.

Puis, nous avons cherché à combattre cette dystonie qui aggrave d'autres symptômes du syndrome d'Ehlers-Danlos comme les douleurs, les subluxations, la dysautonomie... Nous avons cherché à mettre en évidence l'efficacité de la L-Dopa dans son traitement, et les améliorations obtenues pour d'autres symptômes, également.

Cette étude n'est qu'une ébauche d'un travail indispensable à programmer, étude en double aveugle, afin de rendre plus rationnels et indiscutables, les indications et le choix de cette molécule, susceptibles de combattre la dystonie dans le syndrome d'Ehlers-Danlos.

2/ Objectifs

Démontrer les apports positifs de la L-Dopa dans le syndrome d'Ehlers-Danlos, sur la dystonie retrouvée fréquemment, mais également sur d'autres symptômes, notamment sur la fatigue, effet inattendu initialement et parfois « spectaculaire » (terme employé spontanément par certains patients). Essayer de mettre en évidence les autres signes cliniques améliorés. Voir si nous obtenons des résultats suffisamment significatifs pour permettre de lancer une étude plus importante afin de les confirmer.

Ouvrir le débat : avantages et inconvénients d'une telle prescription !

3/ Dystonie dans le syndrome d'Ehlers-Danlos

A- Les différentes manifestations :

Qu'appelons-nous dystonie ? Un trouble du tonus musculaire se manifestant par des contractions musculaires involontaires , d'origine primaire (sans cause retrouvée) ou secondaire à une pathologie (AVC, traumatismes crâniens ...). Dans le syndrome d'Ehlers-Danlos, de nombreuses manifestations de dystonie ont été décrites lors des consultations à l'Hôtel Dieu du Pr Hamonet (sur plus de 2000 consultants).

Critères d'identification de la dystonie, retenus par le Pr Hamonet , dans le contexte clinique du syndrome d'Ehlers-Danlos (1):

1 - des contractions musculaires involontaires, sans déplacement segmentaire, sous la forme de fasciculations (blépharospasmes surtout, myoclonies sur la face antérieure des cuisses, rappelant la vibration d'un téléphone mobile, dans la poche d'un pantalon).

2 - des mouvements brusques, sous la forme de sursauts, des poignets, des épaules, de la tête, des membres inférieurs, ou de mouvements amples, pouvant heurter un obstacle ou une personne et même déséquilibrer le patient s'ils siègent aux membres inférieurs.

3 - des mouvements de la main, tremblés, saccadés, hésitants.

4 - des tremblements des doigts et poignets, mains tendues, ou au repos.

5 - des contractures décrites comme une sensation de durcissement musculaire, de rigidité, freinant le mouvement ou des crampes.

6 - des contractures durables en flexion forcée du poignet et des doigts, en flexion et adduction du pied,

7 - une crampe de l'écrivain survenant, lors de l'écriture, après un temps variable,

8 - des mouvements répétitifs, incessants, de flexion/extension du pied et du genou en position assise au contact du sol,

9 - des mouvements répétés alternatifs de flexion/extension du tronc et des membres inférieurs, survenant par crises, observés chez une fillette de 6 ans,

10 - des crises toniques diffuses aux membres inférieurs avec des mouvements alternés, violents, majorés par les tentatives d'immobilisation forcée,

11 - des contractions brèves des deux membres inférieurs entraînant une chute.

12 - des crises toniques de l'ensemble d'un hémicorps ou de la totalité du corps avec, parfois, des attitudes en opisthotonos et la possibilité de blessures ou d'hématomes facilités par la finesse de la peau et la grande fragilité des vaisseaux. Elles peuvent être confondues avec des crises d'épilepsie mais l'électroencéphalogramme est normal.

13 - la nuit, ce sont les "*rest legs*" avec des mouvements, parfois amples et violents, surtout des membres inférieurs.

14 - le bruxisme, rencontré souvent dans le syndrome d'Ehlers-Danlos, pourrait être lié à la dystonie.

Conséquences :

Ces contractions dystoniques peuvent provoquer des luxations d'épaule, doigts, hanche, rotule ou de la mâchoire. La durée de ces manifestations de dystonie est habituellement brève mais elles peuvent se prolonger plusieurs jours, semaines, mois ou, très exceptionnellement, années comme cela a été observé dans quelques cas.

La dystonie est volontiers associée à l'accentuation d'autres manifestations du syndrome. Il s'agit de douleurs qui peuvent être très intenses et diffuser au delà de la partie du corps concerné par la dystonie. Ce sont aussi les troubles dysautonomiques (troubles vasomoteurs, sueurs, tachycardie, chute tensionnelle, frissons, frilosité, nausées, sensations de malaise, POTS), auxquels Jaime Bravo (7) rattache la fatigue.

La douleur provoquée peut aussi déclencher des manifestations de dystonie, c'est le cas lors d'injections sous-cutanées ou intramusculaires, de traumatismes ou, plus simplement, lors d'une manoeuvre d'un examen perçue comme douloureuse par ces patients hyperalgiques.

Le diagnostic de syndrome d'Ehlers-Danlos doit, désormais, être évoqué devant des manifestations dystoniques et faire rechercher les autres symptômes du syndrome. Et, de même, on doit rechercher une dystonie lors de la pose d'un diagnostic de SED.

B – Conseils thérapeutiques : Pr CESARO :

La multitude de ces manifestations dystoniques observée lors des consultations à l'Hôtel Dieu, et leurs conséquences sur la qualité de vie des patients nécessitaient une recherche thérapeutique, afin d'améliorer le quotidien de ces personnes.

La clinique, évocatrice d'un tableau parkinsonien, a incité le Pr Hamonet à solliciter le Pr César Pierre, neurologue, spécialiste de la maladie de Parkinson, pour avis clinique et

thérapeutique. Malgré l'absence de déficit en L-Dopa confirmée par datascans, le Professeur Césaro a conseillé la prescription d'amantadine, molécule provoquant la libération de dopamine au niveau du striatum. Ce traitement a permis une amélioration des manifestations dystoniques, majorée par l'utilisation concomitante des vêtements compressifs, à effet proprioceptif.

Le retrait de l'amantadine en France, nous a contraint à utiliser en remplacement , de la L-Dopa, précurseur de la dopamine, prescrite à dose faible (62,5 fois 3 par jour).

C - L-Dopa et ses effets thérapeutiques: rappels

La L-Dopa ou levodopa est un précurseur de la dopamine, neurotransmetteur, chargé de transmettre l'information entre les neurones, jouant un rôle important dans le contrôle des mouvements. Lorsque la production ou la circulation de cette dopamine est diminuée, les cellules nerveuses communiquent mal, entraînant des troubles du mouvement.

La levodopa est le traitement de la maladie de Parkinson et des syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative. Dans le syndrome d'Ehlers-Danlos, la dystonie accompagnée de troubles dysautonomiques, évoque un syndrome parkinsonien, d'où la prescription d'amantadine, puis de la L-Dopa suite à la disparition de l'amantadine. Les patients, à qui l'on a substitué l'amantadine par la L-Dopa, nous ont signalé très rapidement une meilleure efficacité du traitement, à la dose utilisée de 62,5 fois 3 .

Ce syndrome parkinsonien serait dû à des lésions intracérébrales, provoquées par des ondes de choc, qui parcourent tout le corps humain sans être amorties du fait de la souplesse des tissus. Ces atteintes cérébrales peuvent être mise en évidence par l'IRM cérébrale à tenseur de diffusion en D3, en cours d'étude.(12)

4/ Etude de la réponse clinique à la L-Dopa dans le SED

A - Cas clinique

Notre étude a été motivée par le témoignage, très positif, d'une patiente mise sous L-Dopa en septembre 2014, devant une aggravation de ses manifestations dystoniques, dont voilà l'observation .

Patiente de 54 ans, médecin généraliste, dont le diagnostic de syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile, a été posé en mai 2014, après 4 ans de troubles de la marche handicapants, accompagnés de douleurs diffuses, fatigabilité musculaire généralisée et asthénie intense, l'obligeant à réduire son activité professionnelle. Ces troubles ont fait suite à une intervention chirurgicale pour hernie abdominale.

Toutes les explorations de recherche étiologique sont restées négatives. Un diagnostic de probable myasthénie était retenu sans emporter la conviction, devant une certaine efficacité de la pyridostigmine (mestinon), avec un échappement progressif du bénéfice musculaire malgré des doses maximales. De plus, un test à la prostimine était négatif et les douleurs décrites trop intenses pour une myasthénie d'après les spécialistes de cette pathologie.

Elle avait mis en oeuvre, spontanément, certains de nos conseils thérapeutiques, à l'écoute de ses symptômes : coussins anti-escarre, matelas mémoire de forme, contention des MI, kinésithérapie douce de maintien à l'effort, balnéothérapie, antalgiques ! Elle ne connaissait pas le syndrome d'Ehlers-Danlos !

Au cours d'un interrogatoire dirigé, lors d'une consultation en médecine interne, il était mis en évidence d'autres symptômes (RGO, constipation, dysurie, dyspnée d'effort prononcée , hématomes ,) spontanément minimisés et gérés au coup par coup (automédication), dont certains depuis l'enfance! L'examen clinique mettait en évidence une hyperlaxité, des troubles proprioceptifs, l'aspect douce et fragile de la peau ,une dystonie des MI, permettant de porter le diagnostic de SED hypermobile.

Les premières mesures thérapeutiques apportent initialement une amélioration clinique : port d'orthèses compressives, oxygénothérapie (3 séances/jr de 20 à 30 mn à 3 l/mn), L-carnitine, baclofène. Puis , les effets s'estompent progressivement, tandis que s'installe sur 2 mois une sensation généralisée d'enraidissement musculaire des membres supérieurs (difficultés de la motricité fine, écriture) et de la face (visage figé, difficultés à articular, mastiquer), ainsi que des soubresauts musculaires de plus en plus fréquents. La fatigue devient franchement handicapante, avec difficultés de concentration et d'organisation dans son travail, l'amenant à envisager un arrêt de travail.

Devant cette dystonie en aggravation, malgré du baclofène : 6 cp/jr , elle débute progressivement de la L-Dopa jusqu'à une dose de 62,5 fois 3. Les résultats sont rapidement positifs : elle ressent dès les 5 à 10 premiers jours de traitement, une amélioration de sa motricité avec des gestes plus fluides, un relâchement musculaire, ainsi qu'un retentissement net sur sa vigilance et sa fatigue, qu'elle a qualifié de spectaculaire devant la disparition totale de l'hypersomnie. Devant ces améliorations cliniques, elle diminue progressivement le baclofène jusqu'à son arrêt total sans retentissement musculaire. Elle a également divisé par 3 la prise d'antalgiques. L'oxygénothérapie est maintenue ainsi que le lévocarnil, les tentatives d'arrêt entraînant une recrudescence des douleurs musculaires.

Le résultat le plus apprécié est celui obtenu sur sa vigilance alors qu'elle craignait une augmentation de sa somnolence, effet secondaire décrit de la L-Dopa.

A ce jour, après 12 mois de traitement, les effets se maintiennent même si elle a, sur une courte période, augmenté sa dose à 4 gel/jr, ses manifestations dystoniques ayant tendance à se remanifester au cours d'une activité importante et prolongée. Elle a tenté également de diminuer la posologie à 2 cp/jr lorsqu'elle allait mieux, mais retour immédiat des contractures musculaires.

B- Etude menée sur questionnaire

a) Méthodologie :

Nous avons distribué un questionnaire à des patients vus en consultations, déjà traités par L-Dopa ((modopar 62,5) ou à qui nous introduisons ce traitement devant l'apparition ou l'aggravation d'une dystonie invalidante, au cours des mois d'avril et mai 2015. Il leur était demandé de coter leurs symptômes de 0 à 4 (0 = pas de symptôme, puis 1, 2, 3 à 4 = gêne maximale) avant l'introduction de L-Dopa , puis après au minimum 1 mois de traitement, et de nous faire part de leurs impressions cliniques. Nous avons ensuite étudié les réponses, qui ont atteint que 50 % des questionnaires distribués soit 25 retours sur 50, ce qui constitue un biais pour notre étude mais, malgré des relances , il n'a pas été possible d'améliorer les résultats. Il me semble que tous les patients n'ont pas suivi la prescription, sans oser nous en faire part, étant donné les effets secondaires énoncés de la L-Dopa.

QUESTIONNAIRE CI-JOINT AVEC SON CONSENTEMENT :

Consentement éclairé sur l'étude syndrome d'Ehlers-Danlos et modopar

Médecins responsables de l'étude : Pr Hamonet, Dr Marié. (Hotel Dieu, Paris)

Etude sur questionnaire des effets du modopar sur les symptômes du syndrome d'Ehlers-Danlos .

Les renseignements personnels vous concernant sont confidentiels comme prévu par la loi et sont conservés par le médecin responsable de l'étude. Seuls les médecins participants à cette étude auront accès à vos données.

Conformément aux dispositions de la CNIL (lois relatives à l'informatique, aux fichiers et aux libertés), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données . Vous disposez également toujours d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche.

En cas de présentation des résultats de cette étude ou de publication dans des revues médicales, rien ne pourra permettre de vous identifier ou de vous retracer. Votre refus de participer à l'étude n'influencera pas la qualité de votre prise en charge par les médecins de notre établissement.

Nous restons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.

Je, soussigné (e) , Madame , Monsieur ,
certifie avoir été bien informé (e) sur l'étude à laquelle il m'a été proposé (e) de participer et que ma participation est tout à fait volontaire.

Signature (mettre les initiales)

Document à renvoyer au Dr Marié Chantal

Merci

QUESTIONNAIRE SYNDROME D'EHLERS DANLOS ET MODOPAR

Le but de ce questionnaire est d'évaluer l'intérêt d'une prescription de modopar dans le syndrome d'Ehlers-Danlos, son action principale sur les symptômes et le bien-être apporté aux patients en le prescrivant. Merci de prendre quelques minutes pour répondre à ce questionnaire.

- œ Nom, prénom (initiales) :
- œ age :
- œ sexe : F M
- œ profession :
- œ diagnostic SED de type établi le
- œ autres cas familiaux de SED :

Caractéristiques symptomatiques (cotées de 0 à 4 selon la sévérité subjective et le retentissement fonctionnel pour vous : 0 pas de gêne, 4 gêne maximale) avant modopar :

1. - douleur globale : musculaire articulaire
2. - la fatigue :
3. - le sommeil : très peu , de mauvaise qualité non oui : cotation
ou hypersomnie non oui : cotationou normal non oui
4. la proprioception (maladroites , mais aussi pseudo entorses , blocages articulaires , luxations ou subluxations :
5. dystonie : contractures musculaires , rigidité musculaire , soubresauts , mouvements involontaires (tremblements,mouvements alternés, répétés) , grandes crises toniques de la moitié ou de tout le corps :
6. dysautonomie : frilosité , sueurs , hypotensions , palpitations , bouffées de chaleur , changements de coloration des extrémités, pieds froids :
7. manifestations respiratoires : essoufflements , blocages respiratoires
8. hémorragies : ecchymoses , saignements abondants
9. troubles digestifs : reflux , ballonnements , constipation
10. troubles de la mémoire , concentration

Traitements en cours : (médicamenteux)

1.
2.
3.

MODOPAR : prescrit le
dose
devant aggravation de quel(s) symptôme (s)

Evènements nouveaux en cours de traitement :

.....

Evolution des symptômes dès :

J5 ? J10 ? J15 ? J20 ? J30 ?

Cotez de nouveau vos symptômes **sous modopar** :

1. - douleur globale : musculaire articulaire
2. - la fatigue :
3. - le sommeil : très peu , de mauvaise qualité non oui : cotation
ou hypersomnie non oui : cotationou normal non oui
4. la proprioception (maladresses , mais aussi pseudo entorses , blocages articulaires , luxations
ou subluxations :
5. dystonie : contractures musculaires , rigidité musculaire , soubresauts , mouvements
involontaires:
6. dysautonomie : frilosité , sueurs , hypotensions , palpitations , bouffées de
chaleur :
7. manifestations respiratoires : essoufflements , blocages respiratoires
8. hémorragies : ecchymoses , saignements abondants
9. troubles digestifs : reflux , ballonnements, constipation :
10. troubles de la mémoire , concentration

Evolution du traitement **sous modopar** (arrêt ou baisse des autres médicaments ? Lesquels ?)

.....

Maintien des effets au moment du questionnaire ?

Vos conclusions personnelles (satisfaction ? Effets négatifs ? :

.....
.....
.....
.....

b) Résultats :

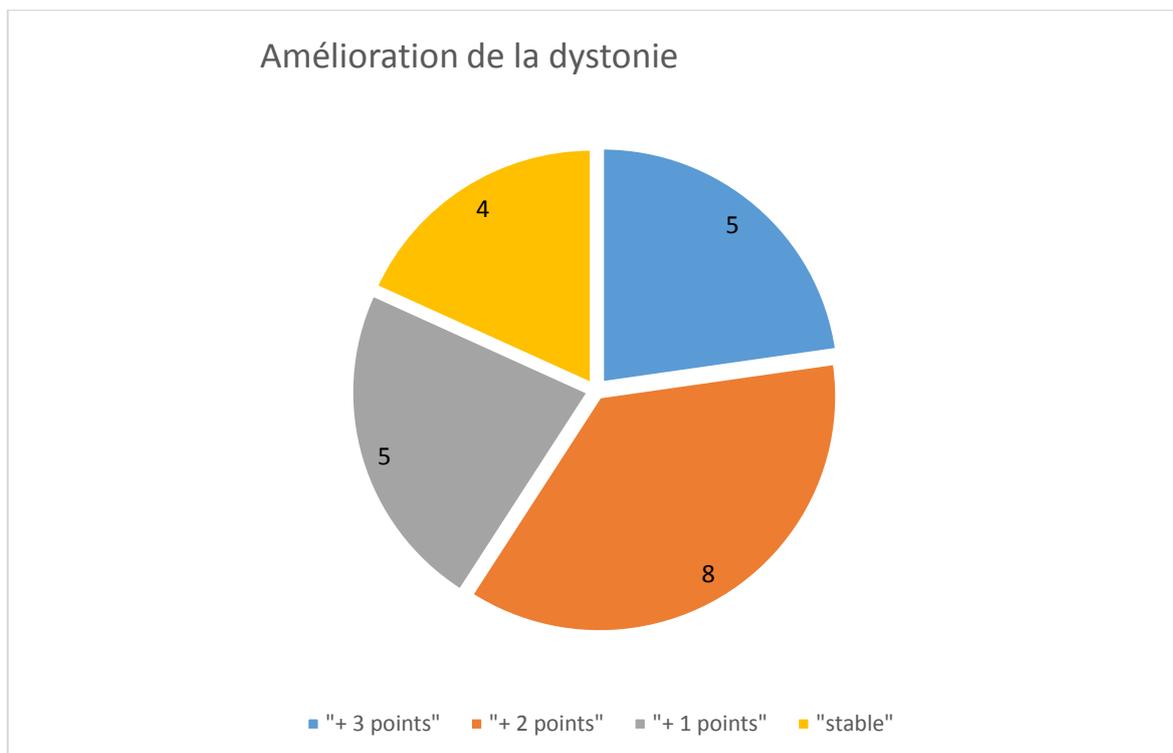
Nous avons examiné les 25 réponses. Nous n'avons pas retenu 3 retours car, pour 2 patients, le traitement n'a été maintenu que 3 jours à 1 seule gélule de modopar, devant l'apparition de symptômes pris pour des effets secondaires (nausées dans un cas et malaises pour le second) et pour le dernier dossier, diarrhée profuse conduisant également à l'arrêt du traitement très rapidement, ne permettant pas de voir son action éventuelle. Malgré cet inconvénient, l'étude de 22 dossiers donne des résultats encourageants et prouve l'intérêt de la prescription qu'il sera indispensable de confirmer par une étude versus placebo.

La réponse au traitement apparaît après 5 à 20 jours de latence, pour tous nos dossiers.

Nous avons cherché à voir l'effet de la L-Dopa sur la dystonie, symptôme motivant la prescription, mais également sur la douleur (globale, musculaire, articulaire), la fatigue (sommeil, hypersomnie), la proprioception, la dysautonomie, les troubles digestifs, la dyspnée, et les hémorragies (5).

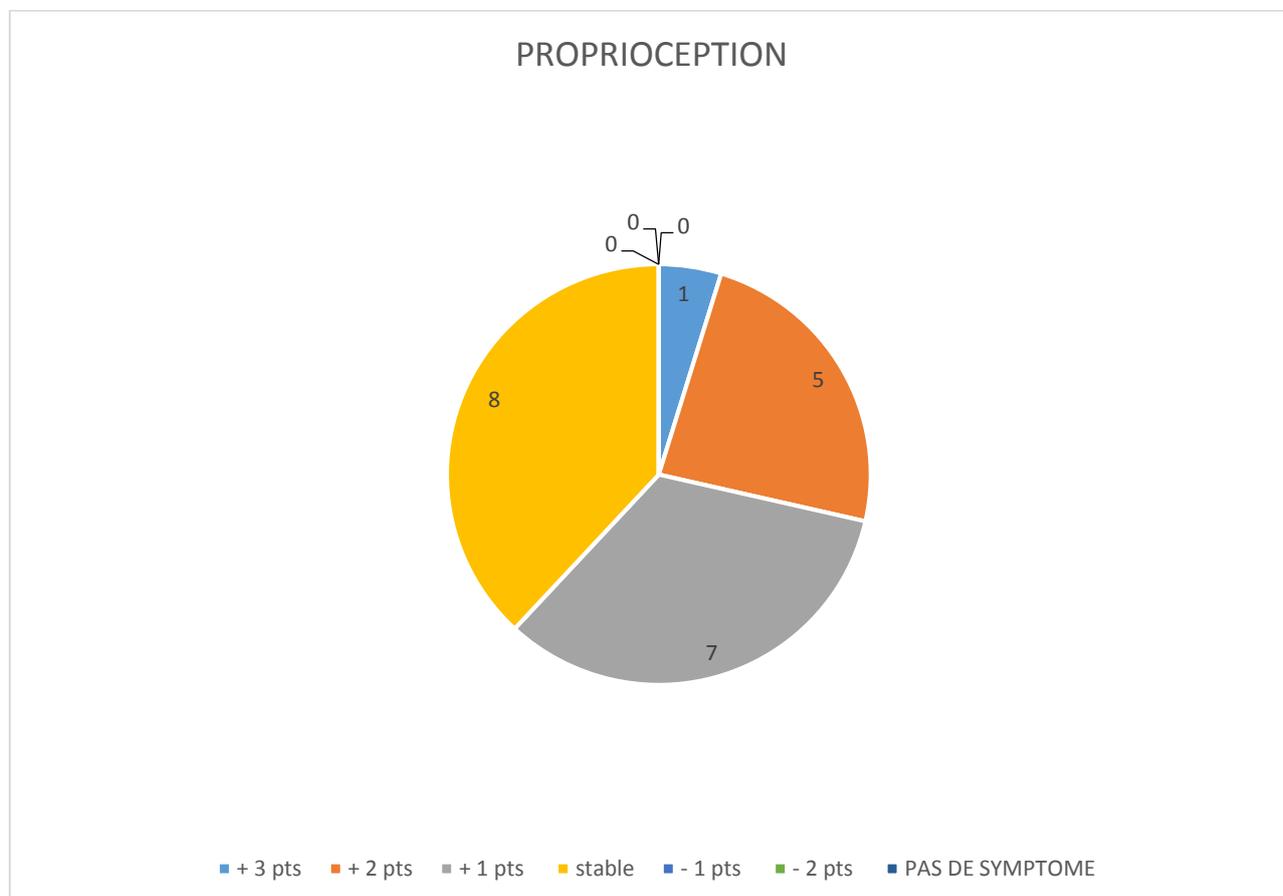
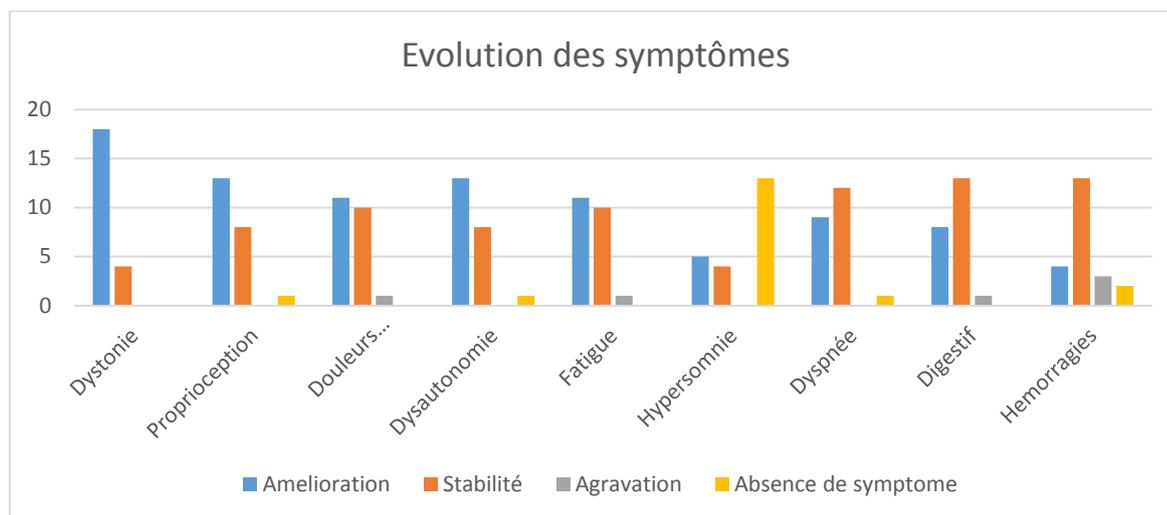
Le rôle de la L-Dopa dans l'amélioration de la dystonie est indiscutable, puisque 82 % de nos patients ont été améliorés pour seulement 18 % sans réponse positive (schéma 1) et 59 % ayant noté une amélioration de 2 ou 3 points donc réponse nette ne plaidant pas pour un effet placebo !

Schéma 1

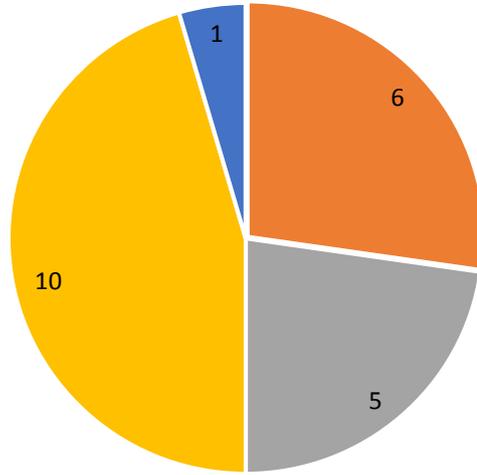


Mais, l'amélioration ne touche pas seulement la dystonie, même si c'est à son niveau que les résultats sont les plus flagrants. Il apparait clairement, qu'un effet positif est obtenu également, sur la proprioception : 59 %, la dysautonomie : 59 %, les douleurs : 50 % (D.musculaires= 50 %, D. articulaires= 40 %), et la fatigue : 50 % ! (schéma 2).

Schéma 2

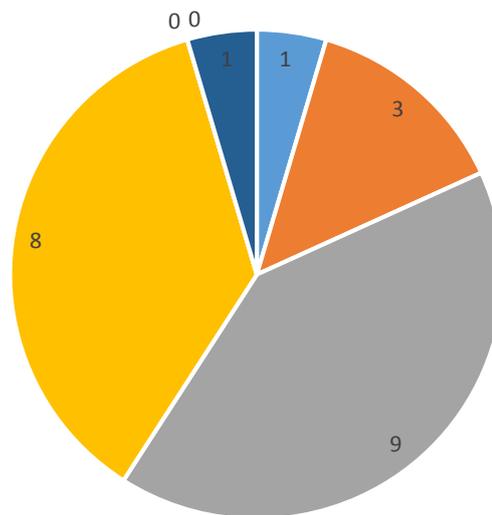


DOULEURS MUSCULAIRES

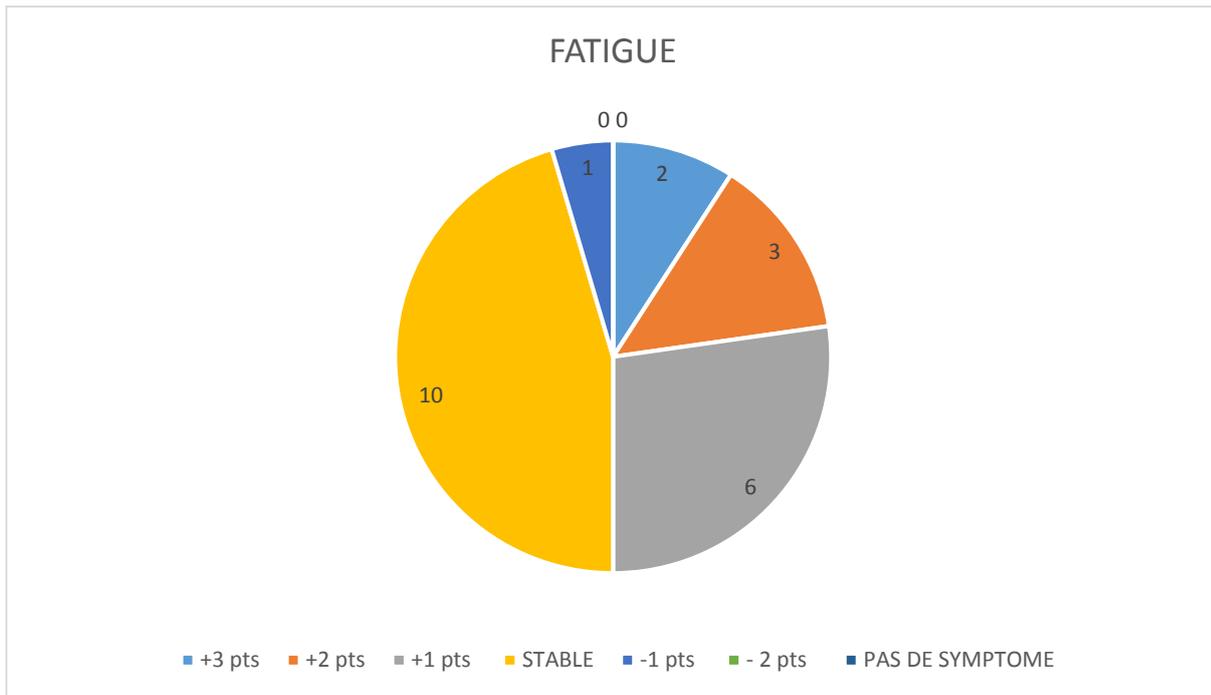


■ +3 pts ■ +2 pts ■ +1 pts ■ stable ■ -1 pts ■ -2 pts ■ PAS DE SYMPTOMES

DYSAUTONOMIE



■ +3 pts ■ +2 pts ■ +1 pts ■ STABLE ■ -1 pts ■ -2 pts ■ PAS DE SYMPTOME



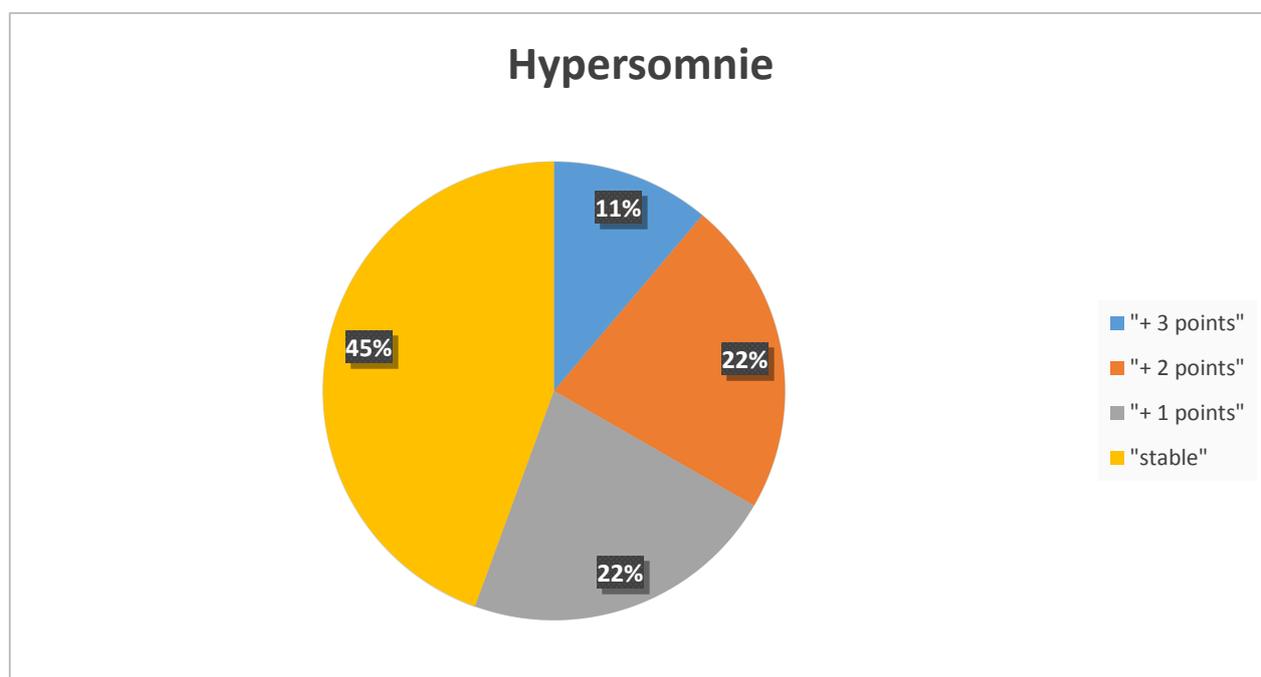
On peut se questionner sur l'origine de ces améliorations : un résultat d'une action directe de la L-Dopa sur ses symptômes ou une conséquence à la réduction de la dystonie (1,8,9,10) ?

- Discussion

Aux cours de l'année 2010, le Pr Césaro (neurologue, spécialiste de la maladie de Parkinson), interrogé, rattachait ces symptômes à un syndrome Parkinsonien et conseillait d'utiliser l'amantadine, qui stimule la sécrétion de dopamine au niveau du striatum(3). Le retrait de cette molécule en France nous a amené à utiliser la L-Dopa directement. Les patients utilisant auparavant l'amantadine ont signalé, spontanément, une action plus importante de la L.Dopa.

Notre étude sur 22 cas confirme les constatations de notre cas clinique, puisque, la dystonie est bien améliorée dans 82 %, résultats indiscutables, surtout que l'amélioration est cotée le plus souvent à 2 ou 3 points. L'on voit également une amélioration supérieure ou égale à 50 % pour les douleurs, la proprioception, la dysautonomie et la fatigue avec pour 9 patients signalant une hypersomnie, 2 la relatant comme améliorée de 3 points, 3 patients de 2 points et 2 de 1 point. Seulement 2 personnes la décrivent comme stable. Ces chiffres sont intéressants car la fatigue est un des symptômes le plus handicapant aux dires de beaucoup de patients, précisant qu'ils arrivent à agir sur leurs douleurs mais pas sur leur fatigue. Il est possible que cette amélioration soit favorisée par la quasi disparition de la dystonie, qui joue un rôle certain sur l'asthénie des patients (il est plus fatiguant

d'avancer avec un frein à main serré que libéré, bien évidemment). Mais est-ce le seul mécanisme ? Il peut y avoir une action directe de la L-Dopa sur cette fatigue : on sait que, lorsque l'on prescrit de la L-Dopa à des patients dans le coma, certains retrouvent un degré de vigilance supérieur (8,9,10). C'est peut être une voie à creuser pour améliorer la vigilance de nos patients SED. Rôle de ce neuromédiateur : la dopamine, sur la vigilance ? Des expérimentations cliniques ont été menées(10) chez des patients comateux, mais pas suffisamment concluantes. D'autres études ont été faites chez des patients atteints de narcolepsie (11) suggérant bien un rôle de la dopamine sur la vigilance. Aucune confirmation retrouvée dans la littérature, mais, cela justifie nos interrogations sur un rôle direct de la levodopa sur la vigilance de nos patients SED .



Par ailleurs, la dysautonomie est également améliorée (59 %), et là aussi, un rôle est possible sur la fatigue (J. BRAVO ,2,6)

L'amélioration des douleurs et de la proprioception doit certainement beaucoup à la disparition ou régression de la dystonie (effet mécanique)(7), me semble-t-il, comme les quelques cas de diminution de l'essoufflement à l'effort.

Il a été décrit, dans notre série, une action bénéfique sur la constipation (4 cas /22 soit 18 %), fréquence moindre mais effet très apprécié des patients, la constipation étant très fréquemment rebelle et inconfortable. Par contre, comme on pouvait s'y attendre, aucun retentissement sur les phénomènes hémorragiques, les modifications décrites étant d'un seul point en mieux ou en mal et cela de façon équilibrée, reflétant, à priori les variations habituelles au cours du temps de ce symptôme.

Si, on peut voir quelques résultats sur la symptomatologie, il nous est difficile de porter un pronostic sur les effets secondaires, ne pouvant nous prononcer sur la raison de l'absence de réponse à tous nos questionnaires. Il m'a été possible de percevoir le non-respect de la prescription par crainte des effets secondaires sans pouvoir le quantifier. Sur les 25 dossiers, il a été signalé des nausées, diarrhées, vertiges, hypotensions, somnolence en début de traitement, mais seuls 3 patients ont arrêté le traitement, comme je l'ai signalé, dont 2 personnes très rapidement et sans que l'on puisse être certain de pouvoir accuser la L-Dopa. Le seul effet quasi-certain est une diarrhée profuse disparaissant à l'arrêt du modopar, pris à 1 seule gel /jr pendant 15 jours ; cela confirme que ce traitement peut améliorer, à priori, la constipation !

Se pose tout de même la question de la durée de ce traitement : doit-on le maintenir « à vie » ? peut-il être interrompu lorsque la dystonie a disparu depuis un certain temps ? D'après notre cas clinique, les essais de diminution du traitement laissent réapparaître les troubles dystoniques ! Par ailleurs, dans la maladie de Parkinson, on sait que l'efficacité de la L-Dopa diminue avec le temps (plusieurs années tout de même). Il semble difficile de répondre à l'heure actuelle, sur l'évolution de cette efficacité dans le syndrome d'Ehlers-Danlos puisque le recul est très insuffisant, mais on peut imaginer une baisse progressive de l'efficacité comme dans la maladie de Parkinson.

5/ Conclusion

Nous avons prescrit la L-Dopa pour traiter la dystonie du syndrome d'Ehlers-Danlos, l'intégrant dans un syndrome parkinsonien, et, cela, à la suite des conseils du Pr Césaro pour l'amantadine et au retrait de celle-ci en France. Les patients nous ont signalé spontanément un très bon résultat, parlant même d'effets spectaculaires. Notre étude, par questionnaire, sur l'évolution des symptômes chez 22 patients prenant de la L-Dopa est encourageante, bien que ne pouvant nous permettre d'être affirmatifs. Elle incite à une étude plus précise en double aveugle pour confirmer ces premières constatations.

L'effet sur la fatigue est à creuser, car, si l'on trouvait une réponse thérapeutique à ce symptôme si handicapant pour un nombre important de patients, ne répondant pas ou peu aux autres thérapeutiques proposées, cela serait un grand pas ; notre consœur-patiente insiste sur ce bénéfice extraordinaire ! Cette question est d'autant plus légitime que le rôle de la dopamine sur la vigilance est déjà l'origine de recherches chez des patients dans le coma (10) et atteints de narcolepsie.(11)

6/ Bibliographie

- 1 . Dystonia in the joint hypermobility syndrome (a.k.a Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type) ; Hamonet C., Ducret L., Marié-Tanay c. ; publication soumise à une revue scientifique.
- 2 . Bravo J.F., Ehlers-Danlos syndrome (EDS), with special emphasis in the joint hypermobile syndrome, Revista medica de Chile, 2010, vol. 137, N. 11, pp. 1488-1497
- 3 . Hamonet C., Cesaro P. : Syndrome d'Ehlers –Danlos et dystonie. Effet positif de l'amantadine. La Presse Médicale, vol 43 – N°9 – septembre 2014, pp : 1017-1018
- 4 . Rowe PC, Barron DF, Calkins H., Maumenee IH, Tong PY, Geraghty MT. Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome, J Pediatr. 1999 Oct, 135(4) : 494-9
- 5 . Hamonet C, Ravaud P, Villeneuve S, Gompel A, Serre A, Fredy D et al. , Ehlers-Danlos syndrome (about 644 cases). Statistical analysis of clinical signs from 644 patients with Beighton scale sup. ou Egal 4 /9. In : Abstracts book of first international symposium on the Ehlers-Danlos syndrome. Ghent, Belgium 2012 ;114
- 6 . Bravo J.F. Dysautonomia and osteoporosis in 1751 hypermobile EDS patients. In : First Symposium on the Ehlers-Danlos syndrome ; 2012 p.101
- 7 . Les multiples douleurs du Syndrome d'Ehlers-Danlos. Description et proposition d'un protocole thérapeutique. C. Hamonet, A. Gompel, Y. Raffray, JD Zeitoun, M. Delarue, E. Vlamynck, R. Haidar, G. Mazaltarine
- 8 . Le code de la conscience. Stanislas Dehaene. Essai. Octobre 2014. Edition Odile Jacob .
- 9 . Matsuda W, Matsumura A, Komatsu Y, et al. Awakenings from persistent vegetative state: report of three cases with parkinsonism and brain stem lesions on MRI. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:1571–3.
- 10 . Quelles sont les indications, l'efficacité et la tolérance des traitements médicamenteux susceptibles d'améliorer la reprise de conscience ? E. Richer, L. Tell. Conférence de consensus
11. The effects of L-Dopa on excessive daytime sleepiness in narcolepsy. Boivin DB, Montplaisir J. , Neurology 1991 Aug,41(8):1297-9
12. L'IRM cérébrale à tenseur de diffusion Professeur Daniel Fredy, imagiste, Hôpital Sainte-Anne Université Paris-Est-Créteil (UPEC) - Faculté de Médecine Année universitaire 2014-2015 Certificat Universitaire Syndrome d'Ehlers-Danlos

