



Dr Stéphane Daens

Médecine Interne - Rhumatologie

Syndrome d'Ehlers-Danlos (prof Hamonet, université de Créteil, Paris)

Diplômé en acupuncture (Ecole Belge d'Acupuncture)

Neurophysiologie périphérique et électromyographie

Mini-arthroscopie diagnostique et Biopsie synoviale

Échographie articulaire et des tissus mous

Biopsie cutanée (SED)

Bruxelles, date de l'envoi

Aux médecins conseils,
Aux directions des mutualités,

Concerne: refus de certaines demandes de pathologies lourdes de La liste E pour la reconnaissance du syndrome d'Ehlers-Danlos, des refus du SPF santé publique quant à la reconnaissance des situations de handicap et l'accès majoré aux séances de kinésithérapie.

Mesdames et Messieurs les directeurs des mutualités,
Chères Consœurs, Chers Confrères, médecins conseils,

Vous avez peut être refusé à certains patients un statut de pathologie lourde de type liste E ou des avantages sociaux dans le cadre d'un syndrome d'Ehlers-Danlos, asthéo-algique, dans sa forme commune, hypermobile, avec atteintes multi-systémiques, dys-proprioception avec Syndrome de Dysfonction Proprioceptive (S.D.P.), dys-autonomie, dys-sensorialité, instabilités articulaires diffuses avec entorses, subluxations voire luxations itératives (ancien type 3, ORPHA285). Ce descriptif n'est pas limitatif.

Dans ce contexte et afin de pouvoir au mieux faire avancer ces dossiers, je me permets de vous écrire cette lettre explicative, voire didactique, concernant le Syndrome et ses conséquences, parfois catastrophiques, le plus souvent sources de situations de handicap ou de handicaps de situation, entraînant trop souvent chez ces patients une déchéance sociale, professionnelle, familiale, et in fine sociétale.

Le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) tel que décrit actuellement dans la récente bibliographie apparaît comme mal voire totalement inconnu quant à ses critères, son diagnostic, son évolution et jusqu'à son existence par certains médecins, peu importe leurs spécialités.

Je rappellerais donc que les critères de Villefranche sur mer (Beighton) et de Brighton (Grahame) (d'ailleurs obsolètes) ainsi que ceux de Paris 2017 (Hamonet-Brock, Académie de médecine) et ceux de New York (réunion en 2016. Parution dans Am J Med Genet en Mars 2017. Critères intermédiaires).

Les articles de tout temps et surtout les plus récents sont disponibles sur le site internet du GERSSED Belgique asbl (www.gersedbelgique.com). Je vous invite vivement à en prendre connaissance dans le cadre de la formation médicale continue qui nous est obligatoire et cette remise en question qui fait de nous des médecins meilleurs.

Pour rappel, dans les critères de New York (et d'ailleurs de Villefranche et de Brighton voire de Barcelone), il ne faut pas nécessairement un score de Beighton à au moins 6/9 (et pas le score de Brighton, comme je le lis malheureusement souvent de la part de certains médecins Conseils, Beighton était un généticien ayant établi un score en 9 points à Villefranche, Brighton est un lieu de réunion pour validation des critères de l'époque).

Refaisons grâce au Prof Claude Hamonet, l'historique de ce syndrome (clinique) ou maladie (du tissu conjonctif):

I - Introduction : le poids historique de l'étiquette d'étrangeté, de monstruosité.

Ehlers-Danlos est une maladie qui a connu un destin paradoxal. Cliniquement identifiée il y a 125 ans (1), facile à reconnaître et à diagnostiquer, elle est inconnue de la quasi totalité des médecins qui n'en font jamais le diagnostic (Rodney Grahame, 2). Ceux qui connaissent son nom, dans leur grande majorité, la considèrent plutôt comme une curiosité du fait d'articulations très mobiles évoquant aussitôt le contorsionniste ou d'une peau très étirable à l'instar du marin espagnol, Georgius Albes, âgé de 23 ans, présenté par le chirurgien hollandais d'Amsterdam, Job van Meek'ren à l'Académie de Leiden en 1657 (3). Son patient pouvait atteindre sa bouche en tirant sur la peau de son épaule droite saisie dans la main gauche, se recouvrir le visage avec la peau de son menton, l'étendre sur sa poitrine, étirer sur la cuisse vers le haut la peau de son genou...

On peut d'ailleurs émettre un doute légitime sur l'appartenance de ce cas à la maladie d'Ehlers-Danlos et davantage penser à un Pseudoxantheme élastique, ce qui était probablement le cas aussi du patient décrit par Danlos en 1908.

Gould et Pyle dans leur livre "Anomalies and curiosities of medicine" (4) mentionnent un homme, qui se présentait comme exhibitionniste à Budapest sous le nom d' "Elastic-Skin man" avec une élasticité importante de la peau de tout son corps et un nez également étirable. Ils reproduisent également une photographie (1888) d'un exhibitionniste du nom de Felix Wehrle qui pouvait étirer largement sa peau mais aussi recourber facilement ses doigts.

Cette assimilation à la monstruosité qui fascine et inquiète à la fois est parfaitement développée comme mécanisme d'exclusion des personnes "anormales, déviantes", donc étranges et inquiétantes, par un autre Gould (Stephen Jay), anthropologue, dans son remarquable ouvrage la mal mesure de l'Homme (5). Aujourd'hui, c'est dans le métro parisien que l'on peut les observer avec les affiches d'exhibitions acrobatiques, souvent venues de Chine, et dans certaines émissions de télévision.

Ces images "historiques" de la maladie, parfois mises en avant par des associations qui utilisent ce côté visible d'une maladie invisible pour se faire reconnaître par ceux qui ne savent pas qu'ici les douleurs ne crispent pas un visage à la peau très lisse. Cette façon de faire est contreproductive et préjudiciable à ceux qu'ils veulent promouvoir.

Ce contexte conduit les médecins (2) à considérer Ehlers-Danlos comme une " une maladie mineure, une maladie qui n'est pas "sérieuse", bref une maladie négligeable" (Rodney Grahame). Certains concluent même leur consultation en déclarant: "vous devriez travailler dans un cirque", ne voyant que les deux signes qui ont marqué, dès le début de son Histoire, son identification et négligeant la multiplicité de symptômes qui accompagnent cette maladie systémique qui concerne l'armature même de ce qui constitue notre corps: le tissu collagène.

Il apparaît donc qu'il faille reconstituer les "morceaux" de cette histoire chaotique. Cette reconstruction s'avèrera être l'assemblage des diverses "pièces détachées" du corps à la manière d'un puzzle, comme le font remarquer spontanément nos patients qui, au fur et à mesure de la découverte des symptômes rattachés à leur maladie lors de l'examen clinique ont la sensation de se reconstruire. Il est impératif de mettre en place une description nouvelle qui pose, par sa fréquence importante et l'incurie dont elle est l'objet un problème important de Santé Publique.

Au delà de l'incurie et du malentendu, il y a le mépris et la suspicion dont ces patients sont très souvent victimes, le décalage entre l'apparence "normale" de leurs membres siège de douleurs souvent atroces et de maladroites incontrôlables, le côté "invisible" de leur maladie les expose à des réactions inappropriées et violentes de la part des médecins, répercutées par l'entourage, les uns et les autres "ne comprenant pas".

II - Initialement, c'est une histoire de peau et d'articulations trop mobiles

Les manifestations les plus apparentes ont tout naturellement attiré l'attention d'une des premières spécialité médicales à s'identifier et à se structurer: la dermatologie. Les premiers descripteurs connus sont des dermatologues (Tschernogobow, Ehlers, Danlos) qui introduiront les deux signes qui marquent jusqu'à présent l'histoire de cette maladie: l'étirabilité des tissus, de la peau en particulier, et une mobilité excessive des articulations. L'importance attachée à ces deux signes aura des conséquences fâcheuses pour les malades concernés puisqu'en leur absence, d'une part on éliminera des cas d'authentiques de maladies d'Ehlers-Danlos et que d'autres part on minimisera ou écartera d'autres signes qui font la sévérité de cette maladie qui apparaît aujourd'hui comme une cause fréquente de situations de handicap. C'est un Danois, Edvard Lauritz Ehlers (1863-1937), fils du maire de cette ville, ayant étudié la médecine à Berlin et à Paris qui fera la première description la plus complète.

Le 15 décembre 1900 (6) il présente, aux médecins de la Société danoise de Dermatologie et Syphiligraphie, à Copenhague, le cas d'un étudiant en Droit de 21 ans originaire de l'île de Bornholm dans la mer Baltique (Golfe de Bosnie) pour lequel il sollicite leur aide pour interpréter un tableau clinique que, jusque là, il n'avait jamais rencontré. Il intitule sa communication "Cutis laxa, tendance aux hémorragies de la peau, relâchement de plusieurs articulations (cas pour diagnostic)". Elle sera publiée en allemand. En très peu de texte, de façon sobre mais percutante, Ehlers établit une description très précise, dans laquelle on retrouve une bonne partie des manifestations cliniques du syndrome d'Ehlers-Danlos actuellement décrites: les hémorragies, la fragilité cutanée, l'étirabilité, l'hypermobilité, les luxations, la dysautonomie (les sueurs).

"Le patient a été importuné, jusqu'à sa 8ème année, par des hématomes qui survenaient lors de traumatismes très minimes ». "Il est possible de la plisser jusqu'à ce qu'il reste suffisamment de peau au niveau des doigts et des jointures, pour que les doigts par exemple, gagnent une demie longueur supplémentaire... » "Les doigts sont le siège de subluxations externes presque à angle droit. Le patient souffre souvent de luxations spontanées du genou qu'il doit corriger en marchant..." "La sudation est augmentée. La démarche est quelque peu ataxique, hésitante. Il a la sensation permanente de froid cutané, aux extrémités".

Il suggère le caractère héréditaire en retrouvant chez le père de cet étudiant des manifestations articulaires qui ont été étiquetées "crises de goutte", ce qui était un diagnostic banal à cette époque et pourrait être une expression des crises de manifestations articulaires douloureuses du SED que l'on connaît bien maintenant.

Il est remarquable que cet excellent clinicien qu'était Ehlers ait pressenti les difficultés d'identification que connaîtra son syndrome lorsqu'il écrit: "définir les maladies sur la base de leur étiologie est bien plus important que de vouloir mettre une étiquette sur des maladies rares, de s'efforcer de classer". En effet, il y a antinomie entre l'identification d'une nouvelle entité pathologique et l'approche diagnostique à partir de classifications, héritage des médecins botanistes initiateurs des nosologies des maladies tels que François Boissier de Sauvages (?), surtout si le cadre de classification ne convient pas. C'est peut-être là l'explication principale du non diagnostic quasi-constant de la maladie d'Ehlers-Danlos aujourd'hui.

Cette description fait suite à celle du dermatologue russe Alexandre Nicolaïev Tschernogobow (ailleurs orthographié Chernogobov ou Csernogobov) qui, en 1892 (8), présente deux patients (un jeune homme de 17 ans et une femme de 50 ans) à la Société de Dermatologie et Vénérologie de Moscou. Le premier avait des luxations à répétition, des nodules cutanés, une peau fragile et très étirable, des cicatrices multiples conséquences de traumatismes minimes. les difficultés de cicatrisation, son étirabilité, associée à une

hypermobilité articulaire et des pseudo tumeurs molluscoïdes des genoux, des coudes et d'autres localisations. Il attribue les lésions observées à une atteinte du tissu conjonctif. La deuxième patiente a été opérée pour des tumeurs et a présenté des troubles de la cicatrisation très sévères. C'est sous le nom de ce tout premier descripteur que les Russes désignent le SED.

Un cas reconnu ultérieurement par Weber (1936) a été présenté par Sir Malcolm Morris, en 1900, à la Société de Dermatologie de Londres.

En 1907, Cohn (9) présente un cas "d'un malade avec peau en caoutchouc (cutis laxa)" au IX^{ème} congrès des Sociétés allemandes de dermatologie, cette publication passera inaperçue.

En 1908 (10), Henri Alexandre Danlos physicien et dermatologue (le premier à avoir introduit des aiguilles de Radium dans les cancers de la peau) associé à M. Pautrier pour l'histologie, présente à la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie de Paris "un cas de cutis laxa avec tumeurs par contusion chronique des coudes et des genoux". Il insiste sur deux signes: "la minceur anormale" et "l'élasticité extraordinaire" de la peau qu'il compare à celle "d'une mince lame de caoutchouc". En fait, Danlos avait examiné un patient que François Hallopeau et Macé de Lépinay avaient déjà présenté, en 1906, à la Société française de dermatologie avec l'intitulé de xanthome juvénile pseudo-diabétique. Cette emphase mise sur l'hyperétirabilité cutanée aura de lourdes conséquences sur l'attitude des médecins face à ce syndrome qui s'attendent à ce qu'elle soit "extraordinaire" alors qu'elle est modeste dans le SED et parfois absente. Beaucoup font, encore à tort, de son absence une cause d'exclusion de ce diagnostic.

La singularité de l'histologie de la peau de ce patient, relatée par Achille Miget (11) dans sa thèse de médecine réalisée à l'Hôpital Saint-Louis en 1933, et le tableau clinique (importance considérable de l'étirabilité avec conservation de l'élasticité qui est absente dans le SED), ainsi que les constatations histologiques ("si les lésions constatées dans le cas de E. Schulman et G. Lévy-Cobentz sont identiques à celles que nous avons observées, elles semblent un peu différentes des modifications histologiques décrites par Pautrier dans le cas princeps de Danlos"). Ces remarques conduisent à penser que Danlos a peut-être décrit un pseudo Xanthome élastique. Malgré cela, Miget réunira, dans le même syndrome, Ehlers et Danlos. Comme le précise Valérie Galopin dans son excellente thèse de doctorat (12), la distinction avec l'état de cutis laxa, qui est une peau lâche et peau non élastique, a été mise en évidence, en 1936 par Petges et Le Coulant (13). Ces constatations sont de la première importance pour l'interprétation des symptômes à partir d'un défaut global de proprioception et pour la mise en place de traitements appropriés. Par la suite, la notion d'une étirabilité importante sera, jusqu'à maintenant, considérée par bon nombre de médecins, comme un signe nécessaire au diagnostic de SED, écartant ainsi un très grand nombre de patients. Malgré cela, Miget réunira, dans le même éponyme, Ehlers et Danlos, suivant en cela Schulmann et Levy Coblentz qui avaient proposés dès 1932 (14) de donner ce nom à cette nouvelle maladie. Ceci est confirmé, en 1936 (15), par Frederick Parkes-Weber qui suggère, lui aussi, à propos d'un nouveau cas qu'il a décrit la dénomination de syndrome d'Ehlers-Danlos.

III - La navigation parallèle du SED en rhumatologie et en génétique

La suite de l'Histoire du syndrome d'Ehlers-Danlos est marquée par l'implication de deux disciplines médicales dans sa description et ses essais d'identification: la rhumatologie avec Grahame (16) et la génétique avec Beighton. Le caractère de bénignité, a été dramatiquement mis en avant comme le souligne Rodney Grahame (2) à propos du "syndrome d'Hypermobilité articulaire", dénomination que les rhumatologues donnent à cette maladie: "un article sur le syndrome d'hypermobilité musculo-squelettique généralisée chez des personnes considérées comme "autrement normales" (1). C'est à dire que ces personnes ne sont pas du tout malades, qu'elles sont en bonne santé avec un aspect En 1967 est publié dans Annals of rheumatology diseases particulier de la normalité. Grahame (16) et Bravo (17) ont considérablement fait évoluer sa description clinique chez les rhumatologues en l'enrichissant progressivement: douleurs, fatigue, troubles digestifs, dysautonomie (18), situations de handicap...). Grahame met au point les critères

diagnostiques dits de Brighton (19) pour le syndrome d'hypermobilité articulaire qui comportent deux critères principaux: un test de d'hypermobilité de Beighton supérieur à 4 au moment de l'examen ou antérieurement et des douleurs articulaires depuis plus de trois mois de quatre articulations ou plus et des critères mineurs tels que vergetures, épicondylites, luxations... Finalement, ceci rejoint les descriptions historiques et se rapproche des observations qui seront faites par les généticiens.

La deuxième discipline médicale qui s'est investie dans ce syndrome est la génétique à partir de 1949. Le caractère familial évoqué par Achille Miget dans sa thèse est démontré par Johnson et Falls (20) qui font la preuve du caractère héréditaire dominant du syndrome à partir d'un arbre généalogique de 123 personnes sur 6 générations. Jansen (21), en 1955, montre que l'entrelacement des fibres de collagène est moins serré dans la peau d'un sujet atteint du syndrome d'Ehlers-Danlos que dans la peau d'un sujet témoin et explique les manifestations cliniques de cette façon.

En 1966, Mc Kusick évoque l'hétérogénéité génétique du syndrome et l'inclut comme étant un nouveau désordre héréditaire du tissu conjonctif, il le classe dans le même groupe que le syndrome de Marfan, l'ostéogenèse imparfaite et le syndrome de Hurler (22).

En 1967, une première classification est proposée par Barrabas (23, 24) avec 27 patients. Elle comporte 3 types: classique, varicose et artériel. Le type artériel est le même que celui décrit en 1932 par Sack qui l'avait dénommé "status dysvascularis" (25). C'est le syndrome de Sack-Barrabas devenu syndrome d'Ehlers-Danlos de type IV caractérisé par une mutation du COL3A1 (26).

En 1968 une transmission liée à l'X est mise en évidence par Beighton (27). En 1969, Beighton, à partir de l'observation de 100 patients, propose cinq formes distinctes, cliniquement décelables: le type gravis ou type I, le type mitis ou type II, le type hypermobile ou type III, le type ecchymotique ou type IV correspondant au type artériel de Barrabas et le X-linked syndrome au type V (28).

Beighton donnera son nom à un test d'hypermobilité en 9 points (29, 30), application d'un test utilisé pour comparer la mobilité articulaire des noirs et des blancs en Afrique du Sud. Il deviendra une référence pour beaucoup de cliniciens. Pourtant, il est imparfait, variable, souvent mal appliqué et mal interprété, il sert trop fréquemment, à l'instar de l'étirabilité, à éliminer un diagnostic pourtant évident devant la présence d'autres symptômes tout autant significatifs (31). Autour de Beighton et de son école se met en place une classification basée sur les mutations des collagènes. Cette classification partie de onze types à Berlin (32), est réduite dans la dernière version à Villefranche (33) à six et, en pratique courante, à trois (classique, hypermobile, vasculaire). Elle préoccupe beaucoup les patients qui craignent d'être atteints du SED-vasculaire qui a été décrit comme précocement (40 ans) léthale avec le risque de rupture d'anévrismes et de déchirures graves d'organes ("éclatement" de l'utérus par exemple). Ce tableau est heureusement rarissime mais il continue à marquer les esprits et bon nombre de parturientes sont aujourd'hui menacées d'autorité d'une césarienne si leur obstétricien apprend qu'elles ont un SED. Dans les critères de la classification de Villefranche (33) manquent la plupart des symptômes du SED tels qu'ils sont actuellement décrits, ce qui constitue un obstacle à son utilisation diagnostique et crée beaucoup de confusions préjudiciables aux patients. Il apparaît clairement comme l'indique Tinkle (34), que l'hypermobilité articulaire des rhumatologues et le syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile des généticiens sont une seule et même entité clinique qui relève des mêmes préventions et contre-indications face aux risques (iatrogènes surtout) et des mêmes traitements du syndrome proprioceptif. Cette unicité de la vision sémiologique de ce syndrome doit être diffusée largement pour faire évoluer les situations d'ignorances et d'incertitudes, tant sur le plan médical que sur le plan social, auxquelles se heurtent ces patients. A ce propos Rodney Grahame déclare (2) : "Malheureusement les patients qui souffrent du SED ne sont pas bien pris en charge par la profession médicale. Ils ne sont ni écoutés, ni crus, ni bien diagnostiqués ni correctement traités".

IV - Aspects cognitifs et psychopathologiques. Autisme et Syndrome d'Ehlers-Danlos.

Un des aspects de la séméiologie du SED qui a été négligé est l'aspect cognitif et la psychopathologie. Antonio Bulbena (Barcelone) et son équipe, en 1988, met en évidence la corrélation entre l'hypermobilité articulaire et l'anxiété chez les patients suivis en ambulatoire par le service de rhumatologie à l'Hôpital del Mar de Barcelone (35): 70% des patients hypermobiles présentent un trouble psychopathologique contre 22% pour les témoins. Cette relation (36) entre l'anxiété, la dépression et les troubles du comportement alimentaire sont l'objet de d'études et de publications (37, 38, 39, 40). Plusieurs pistes peuvent être évoquées: les difficultés à gérer un syndrome handicapant permanent favorisent l'anxiété pathologique chez les patients avec une maladie d'Ehlers-Danlos SED. La présence des troubles cognitifs (mémoire, attention, concentration, orientation) peut aussi créer des perturbations psychoaffectives importantes.

Un cas particulier est l'autisme pour lequel des associations avec le SED existent, associant dans une même famille de cas de syndrome d'Ehlers-Danlos et d'autisme, comme nous l'avons observé. Ce diagnostic d'autisme est parfois porté par excès (41).

V - Autres manifestations

D'autres manifestations ont été récemment rapprochées de la maladie d'Ehlers-Danlos: Altérations de mastocytes avec une fragilité observé chez nos patients face aux infections, Moelle attachée, Arnold-Chiari, la fréquence des Kystes (cutanés, ovariens, hépatiques, rénaux, faisant évoquer une polykystose, pancréatiques, hypophysaires...), images d'IRM avec tenseur de diffusion, du faisceau arqué en particulier (42).

VI - Pour un changement radical de la vision médicale et sociale de la maladie d'Ehlers-Danlos.

C'est une maladie fréquente (prévalence basée sur le nombre de cas dépistés par des médecins généralistes formés au diagnostic: un million de personnes en France) qui ne doit plus être enfermée dans le cadre étroit des maladies rares et orphelines.

C'est une maladie héréditaire, autosomique, largement transmissible: l'observation attentive des familles de nos patients nous apprend que, dans la quasi totalité des cas, dans une famille tous les enfants sont atteints si l'un des parents est atteint. Parfois ce sont les deux parents qui sont concernés témoignant de la fréquence de la maladie.

Les femmes sont plus nombreuses dans nos consultations (80%) car les manifestations cliniques sont plus sévères chez elles, du fait du facteur hormonal qui ponctue le parcours de leur maladie (puberté, cycle, grossesse, accouchements, ménopause).

Elle n'est pas ou très tardivement (23 ans de retard en moyenne dans notre cohorte) diagnostiquée, ce qui expose à une errance médicale avec les risques iatrogéniques induits par les traitements (chirurgicaux, médicamenteux, ostéopathiques, psychiatriques avec internements abusifs...). L'ignorance médicale généralisée ou la sous estimation des symptômes orientent très souvent, du fait des douleurs fréquentes et de l'hyperesthésie diffuse, vers le diagnostic de fibromyalgie à l'évocation duquel, celui d'Ehlers-Danlos doit être systématiquement discuté. Les traitements appliqués dans cette pathologie, notamment par les antidépresseurs aggravent les de la maladie d'Ehlers-Danlos.

En l'absence de marqueur biologique, le diagnostic repose uniquement sur la clinique devant le regroupement de manifestation exprimant les multiples localisations (cutanées, bucco-dentaires, musculo-articulaires, vasculaires, respiratoires, digestives, urinaires, ORL, ophtalmologiques, vestibulaires, gynécologiques (avec des conséquences parfois sévères sur les grossesses et accouchements), neurovégétatives, dystoniques, cognitives, affectives et comportementales. Cette multiplicité ne doit pas surprendre et orienter vers une origine "psychosomatique", comme nous l'observons très souvent. L'évocation du Syndrome de Munchausen n'est pas rare même, de la part des cliniciens les plus réputés tant les préjugés médicaux sont importants et la défiance vis-à-vis du patient trop souvent ancrée dans l'esprit du médecin.

Les manifestations cliniques peuvent s'exprimer dès la naissance (luxation de hanche, pied bot) ou débuter dans les premiers mois de la vie (constipation, reflux, ecchymoses, otites), dans les premières années (hypermobilité, peau fine et fragile, fatigue importante, instabilité à la marche avec chutes, douleurs abdominales violentes, ballonnements,

douleurs musculo-articulaires généralisées, instabilité douloureuse avec obligation de bouger, de se lever incompatible avec la tenue en classe, migraines, bronchites, blocages respiratoires dits asthmatiformes parfois dus à des douleurs costales, entorses, luxations, extrémités froides, troubles de la déglutition, fatigue visuelle, myopie, hyperacousie, hyperosmie, poussées dentaires anarchiques, rétrognatisme, palais ogival, signe de Gorlin dans lequel il est possible de toucher le nez avec la pointe de la langue...). Durant l'enfance, on peut observer une tendance à l'hyperactivité avec des difficultés d'attention. Par contre l'intelligence est vive, avec de très bonnes performances scolaires, malgré (ou grâce à) l'hypermobilité, les performances sportives (danse, gymnastique, sports de combat) sont souvent excellentes. A l'adolescence, tout change, les performances scolaires persistent, les performances sportives s'effondrent, les douleurs sont de plus en plus intenses, cause d'arrêt de l'activité sportive mais aussi l'asthénie s'installe accompagnée de migraines, de troubles du sommeil importants, perturbant gravement la scolarité et la vie sociale. La dysautonomie se manifeste davantage avec hypotensions, malaises diffus (POTS), crises de tachycardie, frilosité, sueurs trop abondantes. Les incidences sur l'orientation scolaire et professionnelle sont fortes, parfois contraignantes.

Ailleurs les premières manifestations qui conduisent à demander un avis médical sont plus tardives. Elles peuvent survenir au décours d'un traumatisme violent (accident de la voie publique, accident de sport), posant les problèmes d'indemnisation du dommage corporel que l'on imagine face à l'ignorance du syndrome de la part des médecins conseils. L'âge n'apparaît pas comme un facteur d'aggravation systématique.

La conduite pratique du diagnostic impose de disposer d'une liste de symptômes évocateurs et d'en mesurer la sévérité sur une échelle analogique de 0 à 4 (Lickert). Celle qui est présentée a fait l'objet d'une première validation avec un groupe témoin de patients sans maladie d'Ehlers-Danlos (43).

Regroupement des manifestations cliniques de la maladie d'Ehlers-Danlos contribuant à son diagnostic (44).

Les douleurs (45), tout le corps est douloureux. Elles sont: articulaires et périarticulaires (98%, très intenses dans 82% des cas), musculaires (82%), abdominales (77%), thoraciques (71%), génitales (75%), migraines (84%), hyperesthésie cutanée (39%). La fatigue (96%). Les troubles proprioceptifs et du contrôle du mouvement: pseudo entorses (86%), luxations (90%), L'hypermobilité (97%). Les altérations de la peau: minceur (91%), fragilité (87%), vergetures (64%), retard de cicatrisation (85%). Les hémorragies (92%).

Manifestations gastro-intestinales: reflux gastro-oesophagien (80%), (85%), « blocages » respiratoires avec sensation d'étouffement (65%). Manifestations bucco-dentaires (71%). Manifestations ORL: hyperacousie (89%), hypoacousie, voire surdité (57%), acouphènes (69%), hyperosmie (69%), vertiges (80%). Manifestations ophtalmologiques: fatigue visuelle (86%), myopie (56%). Manifestations gynécologiques et obstétricales: règles abondantes (78%), accouchements difficiles (78%). Dysautonomie: frilosité (77%), sudations abondantes (74%), pseudo syndrome de Raynaud (74%), accélérations du rythme cardiaque (66%), Manifestations vésico-sphinctériennes: difficultés à uriner, envies pressantes. Manifestations cognitives: altération de la mémoire de travail, de l'attention, de l'orientation. S'ajoutent, parfois, des manifestations de dystonie (mouvements involontaires parfois alternés, tremblements, crises diffuses trompeuses généralisées à un hémicorps, ou aux extrémités, de contractures etc.).

Le caractère familial (incluant les formes frustes, incomplètes ou partielles) contribue largement au diagnostic de maladie héréditaire en l'absence actuelle de test génétique, inutiles lorsque quatre enfants sur quatre et leur mère sont atteints.

Un apport physiopathologique récent qui révolutionne l'approche sémiologique et thérapeutique de la maladie d'Ehlers-Danlos: l'altération majeure de la proprioception et de l'image du corps.

La maladie d'Ehlers-Danlos est une maladie du collagène, c'est à dire de la trame de tous les tissus conjonctifs qui constituent notre corps aussi bien osseux que cutané.

Elle s'appuie sur la connaissance du rôle du tissu collagène dans la résistance des tissus et en tant que support des capteurs qui fournissent aux centres de régulation consciente, automatique et végétative, les informations nécessaires à une bonne régulation de notre économie humaine. Cette perception, dénommée par Sherrington proprioception, véritable sixième sens, nous informe en permanence sur ce qui se passe au niveau de notre corps (à l'intérieur comme à l'extérieur) et sur les relations entre notre corps et son environnement proche. La maladie d'Ehlers-Danlos est donc une maladie de la proprioception, ce qui permet d'interpréter ses manifestations et de donner une ligne d'action à ses traitements qui seront spécifiques. Leur efficacité venant constituer un argument thérapeutique au diagnostic.

V-le syndrome d'Ehlers-Danlos à l'heure de la thérapeutique.

On peut parler de révolution thérapeutique. Une meilleure connaissance clinique qui va au delà des classifications proposées par les généticiens a permis de rattacher les symptômes jusque là ignorés des classifications mises en place. Leurs particularités ont conduit à ramener la diversité des symptômes à une explication unique: une altération de la perception du corps du fait des modifications de la réactivité des tissus conjonctifs dans lesquels sont implantés les divers capteurs. Ceci est responsable des douleurs, des troubles du contrôle moteur, volontaire et automatique mais aussi de la régulation des fonctions végétatives. Cette dysautonomie généralisée explique les difficultés d'ordre vasculaire d'acheminement de l'oxygène au niveau tissulaire, notamment cérébral et musculaire à l'origine de la fatigue et des troubles orthostatiques posturaux.

Ces interprétations sont corroborées par le succès des innovations thérapeutiques dans le syndrome: les orthèses proprioceptives (vêtements compressifs spéciaux surtout) et l'oxygénothérapie. Les emprunts aux techniques de posturologie ont débouché sur l'orthoptie avec mise en place de prismes, aux orthèses bucco-dentaires. Cette orientation thérapeutique combinée à l'exclusion des traitements iatrogènes que sont les morphiniques, les anti-dépresseurs, les corticoïdes, les anti-inflammatoires sans protection gastro intestinale, la chirurgie orthopédique dans son ensemble. La vie d'un très grand nombre de personnes a pu être transformée par ces thérapeutiques qui sont encore à développer. Il faut y ajouter les effets bénéfiques de la L-DOPA sur la dystonie fréquente et handicapante dans le SED, de la Mélatonine sur le sommeil, de la L-Carnitine sur la fatigue, des injections locales, musculaires et para tendineuses de la Lidocaïne, des méthodes de rééducation proprioceptive incluant le Tai Chi, la natation et du maintien de l'activité physique pour solliciter constamment les centres régulateurs. Les difficultés cognitives relèvent de rééducations spécifiques. Les désordres bucco-dentaires relèvent d'une approche spécifique. Les accouchements doivent être particulièrement encadrés. Ces succès thérapeutiques encadrés par une prise en charge psychologique, voire psychiatrique, appellent à d'autres apports tels que la cryothérapie, les caissons hyperbares, la mise en apesanteur.

VI-Réalisation concrète : le modèle de l'Hôtel-Dieu de Paris.

De 2007 à 2016, une organisation d'accueil diagnostique, thérapeutique et sociale a été mise en place à l'Hôtel-Dieu de Paris. Le pivot de l'organisation est une consultation polyvalente coordonnée par un Professeur de médecine ayant une expérience confirmée de ce syndrome. Le premier temps est la consultation diagnostique qui s'appuie sur la seule clinique en utilisant la grille de Paris. Ce premier bilan permet d'orienter vers un complément d'investigations paracliniques: échographies artérielles ou angioIRM à la recherche systématique d'atteintes artérielles dans le service d'imagerie de l'Hôtel-Dieu ou dans un lieu proche du domicile du patient. La vésicule est systématiquement explorée par échographie à la recherche de calculs, sinon fréquents, du moins dangereux, ainsi que le reste de l'abdomen à la recherche de kystes ou nodules. Le rachis est radiographié seulement en cas de suspicion de scoliose.

D'autres avis spécialisés sont mises en place: gynécologie systématiquement à l'Hôtel-Dieu avec une professeure de gynécologie, le sommeil, l'urologie, la psychiatrie à l'Hôtel-Dieu

occasionnellement; la gastroentérologie, la chirurgie abdominale, l'odontologie auprès de praticiens formés au SED dans d'autres hôpitaux.

La mise en place des traitements orthétiques (vêtements compressifs et autres orthèses) se fait sur place avec la présence d'une équipe d'orthésistes présente sur place ce qui permet un échange direct médico-technique avec prises de mesures, ou moulages pour le grand appareillage sans que le patient ait à se déplacer. Le médecin prescripteur sera également présent au moment de la livraison. Le lien avec les techniciens chargés de l'application de l'oxygénothérapie et/ou du percussionnaire est également assuré par la présence hebdomadaire de l'un d'entre eux et par les visites fréquentes d'autres. Tous ayant été formés aux particularités du syndrome d'Ehlers-Danlos.

La participation de psychologues sur le plan cognitif et psychopathologique a permis d'établir des évaluations pour mieux comprendre la problématique de ces patients. L'intervention d'orthophonistes a permis d'entreprendre des rééducations de la mémoire et de l'attention. Un lien avec la pédopsychiatrie de l'Hôpital de la Salpêtrière s'est établi avec application des techniques des vêtements compressifs proprioceptifs à des patients avec un autisme sévère.

Des liens ont été établis avec l'orthoptie pour rééducation et application de prismes posturaux. Les apports de la posturologie ont été intégrés progressivement dans l'examen clinique pour mieux appliquer les orthèses et évaluer les résultats. Ceci implique également l'aspect odontologique et orthodontique en sus des difficultés bucco dentaires importantes qui sont rencontrées et abordées, au moins partiellement avec un réseau d'odontologistes. Le médecin généraliste est informé et associé à toutes ces démarches car il reste le pivot du suivi ultérieur.

Des consultations médico-chirurgicales sont organisées sur place avec des chirurgiens orthopédistes particulièrement entraînés à la pathologie du syndrome d'Ehlers-Danlos. Des formations de patients ont été mises en place, à l'Hôtel-Dieu, en lien avec une association de patients (ASED) combinant interventions et discussions le matin en amphithéâtre et, l'après-midi, ateliers pratiques (orthèses, oxygénothérapie, psychologie, kinésithérapie, insertion au travail...). Ces formations ont été prolongées lors des cures thermales organisées au Mont-Dore.

Conclusions

L'existence d'une entité clinique homogène, expression clinique polymorphe d'un syndrome proprioceptif global ne fait aucun doute lorsqu'on observe de grandes séries de patients. Notre propre expérience qui s'appuie sur une cohorte de 2503 patients, suivis depuis 17 ans, va dans ce sens. Les douleurs diffuses, la fatigue excessive, les troubles locomoteurs, la tendance hémorragique, la dysautonomie, la fragilité cutanée, l'hypersensorialité (douleurs, audition, olfaction, sens de l'équilibre), les troubles cognitifs, associés à la constatation de manifestations identiques chez des membres d'une même famille permettent de faire sans risque d'erreur un diagnostic? Ceci permettra d'éviter la iatrogénie, la mise en place des traitements les plus efficaces (orthèses, contrôle postural, oxygénothérapie) et d'informer du risque de transmission du syndrome qui est quasiment systématique d'après nos observations.

Malgré quelques îlots de résistance, la doctrine qui s'impose est celle de la similarité du syndrome d'hypermobilité articulaire et du syndrome décrit par les généticiens comme type III ou hypermobile.

Nous allons au-delà et pensons que le tableau clinique d'Ehlers Danlos est unique avec des formes cliniques. Il y a, en fait une maladie d'Ehlers-Danlos (46) et non pas des syndromes d'Ehlers-Danlos. Ce point est important aussi pour les patients qui sont beaucoup moins pris en considération parce si leur pathologie est considérée comme l'un de ces nombreux syndromes que l'on attribue aux patients ("fatigue chronique" "postural", "jambes sans repos"...) qui apparaissent comme des classements imprécis et "peu sérieux", voire suspects, alors que les personnes avec une maladie souffrent d'une pathologie authentique, pouvant menacer leur vie, qui les fait souffrir et perturbe gravement leur existence et celle de leurs enfants. Les effets des thérapeutiques ciblées viennent confirmer ce point de vue.

L'hypermobilité, si elle est très fréquente ici, est loin d'être aujourd'hui le signe le plus important dans cette pathologie car il n'est pas responsable des difficultés fonctionnelles observées et n'est pas suffisant (ni même nécessaire au diagnostic). La place qui lui a été faite est très excessive, comme d'ailleurs sa partenaire sémiologique traditionnelle : l'hyperétirabilité. Reste à tracer les limites de l'hypermobilité normale et l'hypermobilité pathologique.

Bibliographie

- 1-Liakat A. Parapia and Carolyn Jackson Ehlers-Danlos syndrome - a historical review, *British Journal of Haematology*, 141, 32-35
- 2-Grahame R., Le syndrome d'hypermobilité. Introduction du premier colloque international francophone "Les traitements du syndrome d'Ehlers-Danlos" du 7 mars 2015. *Journal de Réadaptation médicale*, volume 36.N° 1. 7-8.Fevrier 2016 2016.
- 3-Van Meeckeren J. A. De dilatabilitate extraordinaria cutis, in *observations chiorurgicae* chapter 32, Amsterdam /1682, 134- 136.
- 4-Gould, G.M. & Pyle, W.L. (1897) *Anomalies and Curiosities of Medicine.* W.B. Saunders & Co., Philadelphia, PA, p. 217. Fig. 70.
- 5-Gould S.J., *La mal-mesure de l'Homme*, éditions Ramsay, 1983, Paris.
- 6-Ehlers E., *Cutis laxa. Neigung zu Haemorrhagien in der Haut, Lockering mehrerer Artikulationen.* *Dermatologische Zeitschrift*, Berlin, 1901, 8: 173-174
- 7-Boissier de Sauvages F., *Nosologie méthodique dans laquelle les maladies sont rangées par classes, suivant le système de Sydenham et l'ordre des botanistes.*Hérissant fils, Paris, 1781
- 8-Chernogubow N. A: *Über einen Fall von Cutis laxa.* (Presentation at the first meeting of Moscow Dermatologic and Venerologic Society, Nov 13, 1891.) *Monatshefte für praktische Dermatologie*, Hamburg, 1892, 14: 76.
- 9-Cohn P., présentation d'un malade avec peau en caoutchouc (cutis laxa) avec des modifications circonscrites de la peau sous formes d'elcoures brun-rouge dépressibles (IXè congrès des sociétés allemandes de dermatologie, 1907, P. 107, 1907, P. 415.
- 10-Danlos A., Un cas de cutis laxa avec tumeurs par contusion chronique des coudes et des genoux (xanthome juvénile pseudo-diabétique de MM Hallopeau et Macé de Lépinay) *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr.*, 1908, 19,70-72
- 11-Miget A., *Le syndrome d'Ehlers-Danlos*, Thèse Médecine Paris 1933.
- 12-Galopin V., *Les syndromes d'Ehlers-Danlos, étude bibliographique à propos d'un cas*, thèse de médecine. Faculté de Médecine de Nancy, Université Raymond Poincaré, Nancy I, 2004.
- 13-Petges G., Lecoulant P., *Peau élastique-In : Nouvelle pratique dermatologique*, Tome VI, Paris : Masson et Cie / 1936,255-270.
- 14-Schulman E., Lévy-Coblentz G., *Hyperelasticité cutanée (cutis laxa) et laxité articulaire avec fragilité anormale de la peau et tumeurs molluscoïdes post-traumatiques (syndrome de Danlos).* *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr.*, 1932,39, 1252-1256
- 15-Weber, F.P. (1936) *The Ehlers-Danlos syndrome.* *British Journal of Dermatology and Syphilis*, 48, 609.
- 16-Grahame R. *Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related?* *Arch Dis Child.* 1999; 80:188-91.
- 17-Bravo J. F. [Ehlers-Danlos syndrome \(EDS\), with special emphasis in the joint hypermobility syndrome January 2010 Revista Médica de Chile 2009, vol.137, n.11, pp. 1488-1497.](#)
- 18-Gazit Y., Nahir AM, Grahame R., al., *Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome* *AM; J Med*;115:33-40, 2003.
- 19-Grahame R., Bird HA, Dolan AL, al. *The revised Brighton (1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome.* *J. Rheumatol* 27:1777-1779, 2000.
- 20-Johnson S.A.M., Falls H.F., *Ehlers- yndrome. A clinical and genetic study.*, *Arch. Derrnatol. Syph.*, 1949, 60, 1, 82-105
- 21-Jansen L.H., *The structure of the connective tissue, an explanation of the symptoms of the Ehlers-Danlos syndrome.* *Dermatologica*, 1955, 110,2, 108-120

- 22-Mac Kusick V.A. Mendelian heritance in Man. A catalog of genes and genetics disorders 12th ed . Baltimore & London: The John Hopkins University Press/1998.
- 23-Barrabás A.P., Heterogeneity of the Ehlers-Danlos syndrome : description of three clinical types and a hypothesis to explain the basic defect(s). *Br. Med. J.*, 1967,2, 5552,
- 24-Barrabás A.P., Vascular complications in the Ehlers-Danlos syndrome : with special reference to the "arterial type" or Sack's syndrome. *J. Cardiovasc. Surg.*, 1972, 13,2, 160-167
- 25-G. Sack: Status dysvascularis, ein Fall von besonderer Zeereislichkeit der Blutgefäße. *Deutsches Archiv für klinische Medizin*, Leipzig, 1935-1936, 178: 663-669.
- 26-Pope F.M., Martin G.R., Lichtenstein J.R., et al. Patients with Ehlers-Danlos type IV lack type III collagen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1975,72,4, [13 14-1 3 16](#)
- 27-Beighton P., X-linked recessive inheritance in the Ehlers-Danlos syndrome.
- 28-Beighton P., Price A., Lord J., Dickson E. Variants of the Ehlers-Danlos syndrome : clinical, biochemical, haematological, and chromosomal features of 100 patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 1969,28,3,228-245
- 29-Beighton, P. The Ehlers-Danlos Syndrome. William Heinemann , Medical Books Ltd, 1970, pp. 1-194.
- 30-Beighton, P. (The Ehlers-Danlos syndrome. In: Mckusick's Heritable Disorders of Connective Tissue (ed. by P. Beighton), 1993, pp. 189-251. University of Cape Town Medical School, Cape Town, South Africa.
- 31-Hamonet C., Brock I. "Joint mobility and Ehlers-Danlos syndrome, (EDS) new data based on 232 cases". *J Arthritis* 2015, 4: 148 doi: 10.4172/2167-7921.1000148
- 32-Beighton P, De Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, Hall JG, Hollister DW, Horton W, McKusick VA, Opitz JM, Pope FM, Pyeritz RE, Rimoin DL, Sillence D, Spranger JW, Thompson E, Tsipouras P, Viljoen D, Winship I, Young I (1988): International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 29:581-594.
- 33-Beighton P., De Paepe, A., Steimann, B., Tsipouras, P. & Wenstrup, R.J. (1998) Ehlers-Danlos syndrome: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *American Journal of Medical Genetics*, 77, 31-37.
- 34-Tinkle BT, Bird HA, Grahame R, Lavallee M, Levy HP, Sillence 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: 2368-70.
- 35-Bulbena A, Duró J, Mateo A, Porta M, Vallejo J. Joint hypermobility syndrome and anxiety disorders. *Lancet* 1988;2:694.
- 36-Bulbena A, Agulló A, Pailhez G, Martín-Santos R, Porta M, Guitart J, et al. Is joint hypermobility related to anxiety in a nonclinical population also? *Psychosomatics* 2004; 45:432-7.
- 37-Bulbena A, Pailhez G, Bulbena-Cabré A, Mallorqui-Bagué N, Baeza-Velasco C. Joint hypermobility, anxiety and psychosomatics: two and a half decades of progress toward a new phenotype. *Adv Psychosoma Med* 2015;34:143-157.
- 38-Gratacos M, Nadal M, Martín-Santos R, et al., A polymorphic genomic duplication on human chromosome 15 is a susceptibility factor for panic and phobic disorders. *Cell.* 2001; 106:367Y79.
- 39-Baeza-Velasco C, Gely-Nargeot MC, Vilarrasa AB, Fenetrier C, Bravo JF. Association between psychopathological factors and joint hypermobility syndrome in a group of undergraduates from a French university. *Int J Psychiatry Med* 2011;41:187-201.
- 40-Baeza-Velasco C, Van den Bossche T, Grossin D, Hamonet C. (in press) Eating difficulties and significant weight loss in Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type. *Eating and Weight Disorders*. Doi:10.1007/s40519-015-0232-x
- 41-Baeza-Velasco C, Hamonet C, Baghdadli A, Brissot R. (in press) Autism Spectrum Disorders and Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility-Type: Similarities in clinical presentation. *Cuadernos de Medicina Psicomatica y Psiquiatria de Enlace*.

42-Claude Hamonet, Daniel Frédy, Jérémie H. Lefèvre, Sacha Bourgeois-Gironde and Jean-David Zeitoun. Brain injury unmasking Ehlers-Danlos syndromes after trauma: the fiber print.

Orphanet Journal of Rare Diseases, april 2016, DOI 10.1186/s13023-016-0428-9.

Hamonet Cl., Deparcy D.,Frédy D., Ducret L., syndrome d'Ehlers-Danlos-Tschernogubow. Nouvelles données sur le diagnostic clinique, Dermatologie pratique. N°392-Septembre

43-Hamonet C., Brock I., Jaussaud R., Bienvenu B.,Metlaine A., Vlamynck E., Haïdar R., Gompel A., Baeza-Velasco C, Diagnostico y tratamiento del sindrome de Ehlers-Danlos-Tschernogubow en Francia. Experiencia de 17 anos y 2340 pacientes, 8ème Congreso Nacional de enfermedades raras, Simposium Internacional de Familiares y Afectados por Ehlers-Danlos. UCAM Murcia 17 de Octubre de 2015

44-Hamonet C., Ravaud P., Villeneuve S., Gompel A., Fredy D., Deparcy D., Mazaltarine G., Zeitoun J.D., Métlaine A. al., Ehlers-Danlos, Ehlers-Danlos (about 664 cases)

Statistical analysis of clinical signs from 644 patients with a Beighton scale $\geq 4/9$. Acts of the First international Symposium on the Ehlers-Danlos Syndrome. 8-12 Septembre 2012 Ghent Belgium & Poster

45-Hamonet Cl., D.Gompel A., Raffray Y., Zeitoun J.D., Delarue M., Vlamynck E., Haidar R., Mazaltarine G., Les douleurs multiples du syndrome d'Ehlers-Danlos. proposition d'un protocole thérapeutique Douleurs 2014 15:6 (264-277).

46-Hamonet C., Gompel A., Mazaltarine G., Brock I., Baeza-Velasco C., Zeitoun J.D., Bienvenu B., Ehlers-Danlos Syndrome or Disease. Open access article, J Syndromes. July 2015 Vol.:2, Issue:1

Concernant les critères de New York 2017 et pour le score de Beighton et quant à ce qui est de la biopsie cutanée en Belgique (nous sommes l'un des rares pays en Europe ayant une énorme expérience de la biopsie cutanée dans le SED ainsi que pour d'autres pathologies des tissus conjonctifs (au service de dermatopathologie du CHU Sart Tillman de Liège):

LA BIOPSIE CUTANÉE dans le SYNDROME d'EHLERS-DANLOS HYPERMOBILE (décembre 2017)

Dr Trinh HERMANNNS-LÊ, PhD

Mr Olivier HOUGRAND

Pr Em Daniel MANICOURT, PhD

Dr Stéphane DAENS, MD

Le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) constitue un groupe hétérogène de pathologies génétiques du tissu conjonctif caractérisées par une hyperlaxité articulaire, une hyperextensibilité cutanée et une fragilité des tissus.

La nouvelle classification 2017 de New-York reconnaît 13 types et définit de nouveaux critères cliniques pour le type hypermobile (SEDh) qui constitue la majeure partie du syndrome (80 à 90% des cas). Dans l'histoire naturelle du SEDh, on décrit 3 phases : la phase d'hypermobilité (score de Beighton $> 6/9$ ou si le score est inférieur, on tiendra compte de l'hyperlaxité d'autres articulations non testées par Beighton) dans les premières années de vie, la phase de douleur (ce qui explique un diagnostic erroné de fibromyalgie) qui

débutent entre la 2nd et la 4^e décennie de la vie et la phase de rigidité observée chez les personnes âgées et chez quelques rares adultes. À partir de la cinquantaine, le score de Beighton peut diminuer à 3/9 dans le SEDh et pour établir l'existence d'une hyperlaxité articulaire, on utilise le questionnaire de Grahame en 5 questions. L'utilisation de l'échelle diagnostique somatosensorielle de 62 items (Harmonet) constitue également une aide au diagnostic.

La biopsie cutanée vise à rechercher les anomalies des composants du tissu conjonctif dont le collagène dans le derme. Le collagène étant présent dans les tendons et dans la peau, les anomalies du collagène dans les tendons sont également observées dans la peau. Pour cette raison, la biopsie cutanée est intéressante dans le Syndrome d'Ehlers-Danlos, d'autant plus qu'elle est facile à faire et peu traumatisante pour les patients.

La biopsie cutanée peut être réalisée dans 2 buts :

1/ pour une culture de fibroblastes afin de rechercher les mutations génétiques. Dans ce cas, elle sera négative dans le Syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile (SEDh) dont les mutations génétiques ne sont actuellement pas connues. Par conséquent, la biopsie pour une recherche génétique dans le SEDh n'est pas contributive.

2/ pour une étude morphologique du tissu conjonctif. Il y a 3 examens qui sont faits dans ce cas :

a/ l'histologie (microscopie optique) montre parfois des anomalies, comme une élastopathie, ce qui permet de suspecter le diagnostic de SED

b/ l'immunohistologie : l'anticorps anti-FXIIIa marque la présence des dendrocytes dermiques de type I (DD-1). La diminution du nombre de DD-1 est en faveur d'un SED, car les DD-1 diminuent en nombre dès que la tension cutanée s'écarte d'une certaine norme.

c/ l'étude ultrastructurale (microscopie électronique à transmission) est l'examen le plus important. Elle permet de visualiser les anomalies du collagène par la présence d'une variabilité du diamètre des fibrilles, d'une irrégularité des espaces interfibrillaires et des fibrilles en forme de fleur (photo 1). Compte tenu du fait que le nombre des fibrilles en forme de fleur peut être minime, un examen minutieux des coupes est nécessaire. D'autres modifications peuvent être aussi observées : celles des fibres élastiques, dépôts de matériel granulo-filamenteux...

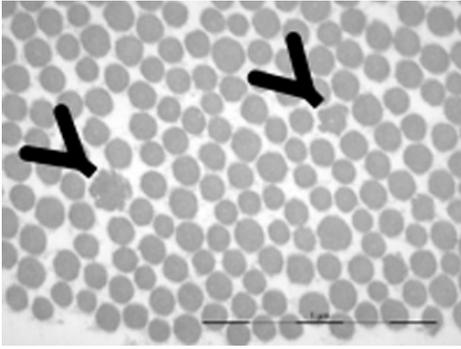


Photo 1 : Modifications du collagène dans le SEDh (fibrilles en forme de fleur (>), diamètre variable des fibrilles et irrégularité des espaces interfibrillaires)

Le diagnostic des SED, comme dans toutes les pathologies, doit toujours se baser sur la clinique. A l'exception du SED dermatosparaxique, les modifications ultrastructurales cutanées ont une grande sensibilité mais une faible spécificité dans le SED ; néanmoins, l'ensemble de ces modifications est reproductible dans chacun des différents types de SED et permet de confirmer le diagnostic et de les classer. Il est donc important que les coupes soient lues par un examinateur expérimenté connaissant toutes les modifications induites par les différents types de SED.

Les modifications morphologiques décrites dans le SEDh peuvent également être observées chez certains membres « sains » de la famille d'un patient atteint de SEDh.

Néanmoins, quand on examine convenablement ces personnes, ils présentent une hyperlaxité articulaire asymptomatique ou associée à certains signes définis par les critères de New-York du SEDh ou un score de Beighton inférieur à 5 ou 6/9 et sont donc classées dans le désordre du spectre de l'hypermobilité (HSD). Il existe cependant un continuum entre l'hyperlaxité asymptomatique, le HSD et le SEDh. Certains patients peuvent développer d'autres symptômes au cours de leur vie et leur diagnostic peuvent évoluer d'un HSD en SEDh.

Dans le SEDh, où les mutations génétiques ne sont pas connues, la biopsie cutanée pour une étude morphologique est une aide précieuse pour le diagnostic, car c'est le seul moyen de confirmer le diagnostic, les autres examens (Rx, IRM...) étant tous négatifs jusqu'au moment où les articulations sont détruites ou des complications neurologiques apparaissent. Plus précoce est le diagnostic, plus vite les dispositifs préventifs et thérapeutiques peuvent être mis en place, ce qui permet de préserver la qualité de vie du patient et également de limiter les frais médicaux.

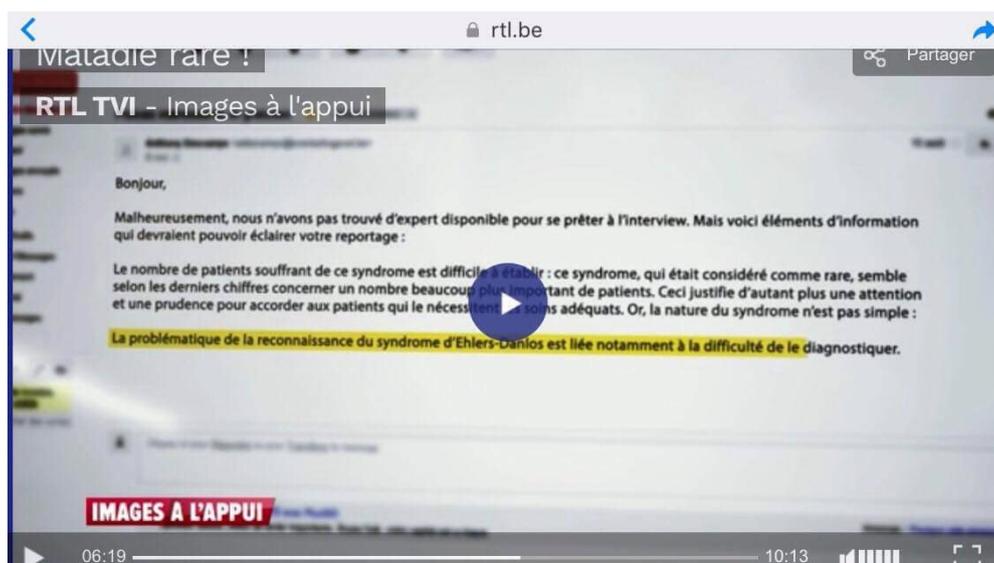
Bibliographie :

- 1 Piérard, G.E., Piérard-Franchimont, C., Lapière, Ch.M. (1983) Histopathology aid at the diagnosis of the Ehlers-Danlos syndrome, gravis and mitis types. *International Journal of Dermatology*, 22: 300-4.
- 2 Pierard GE, Le T, Hermanns JF, Nusgens BV, and Lapiere CM. Morphometric study of cauliflower collagen fibrils in dermatosparaxis of the calves. *Coll Relat Res*. 1986; 6:481-492.
- 3 Pierard GE, Le T, Pierard-Franchimont C and Lapiere CM. Morphometric study of cauliflower collagen fibrils in Ehlers-Danlos syndrome type I. *Coll Relat Res*. 1988; 8:453-7.
- 4 Nusgens BV, Verellen-Dumoulin C, Hermanns-Lê T, De Paepe A, Nuytinck L, Piérard GE, Lapière CM. Evidence for a relationship between Ehlers-Danlos type VII C in humans and bovine dermatosparaxis. *Nat Genet*. 1992 Jun; 1(3):214-7.
- 5 Harvey, J.M., Anton-Lamprecht, I. (1992) Stromal aberrations, in *Diagnostic ultrastructure of non-neoplastic diseases*, (eds J.M. Papadimitriou, D.W. Henderson and D.V. Spagnolo), Churchill Livingstone Medical division of Longman Group, UK Limited.
- 6 Pierard GE, Hermanns-Le T, Arrese-Estrada J, Pierard-Franchimont C and Lapiere C. Structure of the dermis in type VIIC Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Dermatopathol*. 1993; 15:127-32.
- 7 Hausser, I., Anton-Lamprecht, I. (1994) Differential ultrastructural aberrations of collagen fibrils in Ehlers-Danlos syndrome types I-IV as a means of diagnostic and classification. *Human Genetics*, 3: 394-407.
- 8 Hermanns-Lê T. Comment j'explore... certaines affections cutanées par examen ultrastructural de la peau. *Rev Med Liège*. 2000; 55:954-6.
- 9 Nuytinck L, Freund M, Lagae L, Pierard GE, Hermanns-Le T and De Paepe A. Classical Ehlers-Danlos syndrome caused by a mutation in type I collagen. *Am J Hum Genet*. 2000; 66:1398-402.
- 10 Hermanns-Le T and Pierard GE. Factor XIIIa-positive dendrocyte rarefaction in Ehlers- Danlos syndrome, classic type. *Am J Dermatopathol*. 2001; 23:427-30.
- 11 Hermanns-Lê T. Dendrocytes et physiopathologie de la structure du derme. Thèse de Doctorat ULg 2003
- 12 Hermanns-Le T and Pierard GE. Collagen fibril arabesques in connective tissue disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2006; 7:323-6.
- 13 Hermanns-Le T and Pierard GE. Ultrastructural alterations of elastic fibers and other dermal components in ehlers-danlos syndrome of the hypermobile type. *Am J Dermatopathol*. 2007; 29:370-3.
- 14 Quatresooz P, Hermanns-Lê T, Piérard GE. Le syndrome d'Ehlers-Danlos. Qu'y-at-il sous la pointe de l'iceberg ? *Rev Med Liège* 2008; 63 : Synthèse 2008 : 60-6564
- 15 Malfait F, Syx D, Vlummens P, Symoens S, Nampoothiri S, Hermanns-Lê T, Van Laer L, De Paepe A. Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome (former EDS type VIB) and adducted thumb clubfoot syndrome (ATCS) represent a single clinical entity caused by mutations in the dermatan-4-sulfotransferase 1 encoding CHST14 gene. *Hum Mutat*. 2010 Nov;31(11):1233-9.

- 16 Symoens S, Malfait F, Vlummens P, Hermanns-Lê T, Syx D, De Paepe A. A novel splice variant in the N-propeptide of COL5A1 causes an EDS phenotype with severe kyphoscoliosis and eye involvement. *PLoS One*. 2011;6(5):e20121. Epub 2011 May 17.
- 17 Hermanns-Le T, Reginster MA, Pierard-Franchimont C, Delvenne P, Pierard GE and Manicourt D. Dermal ultrastructure in low Beighton score members of 17 families with hypermobile-type Ehlers-Danlos syndrome. *J Biomed Biotechnol*. 2012; 2012:878107.
- 18 Ronceray S, Miquel J, Lucas A, Pierard GE, Hermanns-Le T, De Paepe A and Dupuy A. Ehlers-Danlos Syndrome Type VIII: A Rare Cause of Leg Ulcers in Young Patients. *Case Rep Dermatol Med*. 2013; 2013:469505.
- 19 Hermanns-Lê T, Piérard GE et Angenot P, Fibromyalgie: un syndrome d'Ehlers-Danlos syndrome de type hypermobile type qui s'ignore?. *Revue Médicale de Liège*, vol. 68, no. 1, pp. 22-24, 2013.
- 20 Hermanns-Lê T, Reginster MA, Piérard-Franchimont C and Piérard GE . Ehlers-Danlos syndrome. In: *Diagnostic Electron Microscopy: A Practical Guide to Tissue Preparation and Interpretation*, Ed: John Wiley & Sons, Ltd., Chichester 2013; 309-21.
- 21 Hermanns-Lê T, Piérard GE, Piérard-Franchimont C and Delvenne P. Gynecologic and obstetric impact of the ehlers-danlos syndrome: clues from scrutinizing dermal ultrastructural alterations. *Gynecol*. 2014; 2:1.
- 22 Hermanns-Lê T, Manicourt D, Piérard G. Familial expression of spontaneous cervical artery dissections and Ehlers-Danlos syndrome hypermobile type. *J Skin Stem Cell* 2014; 1(3): e27023
- 23 Hermanns-Le T, Pierard GE, Pierard-Franchimont C, Manicourt D. Syndrome d'Ehlers- Danlos de type hypermobile : une atteinte multisystemique. Apport de l'ultrastructure cutanée pour une prise en charge personnalisée. *Rev Med Liege*. 2015; 70: 325-330.
- 24 Hermanns-Lê T and Pierard GE (2015) Skin ultrastructural similarities between Fibromyalgia and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. *J Ost Arth* 1: 104. doi:10.4172/joas.1000104
- 25 Syx D, Van Damme T, Symoens S, Maiburg MC, van de Laar I, Morton J, Suri M, Del Campo M, Hausser I, Hermanns-Lê T, De Paepe A, Malfait F. Genetic Heterogeneity and Clinical Variability in Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome Caused by Impaired Dermatan Sulfate Biosynthesis. *Hum Mutat* 36:535-547, 2015.
- 26 Hermanns-Lê T, Piérard GE, Manicourt D, Piérard-Franchimont C. Clinical and ultrastructural skin alterations in the Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *Dermatol Open J*. 2016; 1(2): 22-26. doi: 10.17140/ DRMTOJ-1-107

- 27 Malfait F et al. The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes. Am J Med Genet Part C 175C: 8-26 (2017)
- 28 Tinkle B, Castori M, Berglund B, Cohen H, Graham R, Kazkaz H, Levy H. 2017 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 Part C Semin Med Genet 9999C: 1-22(2017)
- 29 Castori M, Tinkle B, Levy H, Grahame R, Malfait F, Hakim A. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 9999C: 1-10(2017)

Par ailleurs, récemment, en décembre 2017, lors de l'émission « images à l'appui » sur RTL-TV1, les instances de santé ont répondu un mail aux journalistes réalisant l'émission, déclarant que le SED n'est à ne plus considérer comme rare et qu'il est malheureusement très peu ou pas diagnostiqué. Ceci peut amener à une longue errance et maltraitance médicale des patients qui souffrent de « situations de handicaps », le plus souvent très invalidantes. Voici la capture d'écran de l'émission:



Voir cette notion introduite par le professeur émérite Claude Hamonet de l'Université de Créteil, pionnier et incontestablement l'une des plus grandes figures de la connaissance médicale du SED, dans un livre réédité depuis plus de 25 ans : « Les personnes en situations de handicap », Que Sais-je ?



**LES PERSONNES
EN SITUATION
DE HANDICAP**

Claude Hamonet



Dans ce contexte et mieux éclairés sur cette maladie invalidante évoluant sur un fond de douleurs et de situations de handicap avec des crises très fortes et difficiles à gérer à prendre en charge (les critères de diagnostic du SED sont également en continuelle évolution et seront certainement encore modifiés lors du prochain congrès de Gand en fin 2018), je vous demande de bien vouloir voir ou revoir Les dossiers des personnes demandeuses ainsi que vos décisions les concernant d'un œil plus au faite du SED dans sa compréhension actuelle.

Très confraternellement et toujours à votre disposition pour toute question par eMail sur le syndrome (docteurdaens@hotmail.com), je vous remercie de votre lecture et attention sur cette problématique sociétale.

Dr Stéphane Daens
Rhumatologue
Syndrome d'Ehlers-Danlos
Président du GERSED Belgique
Vice-Président du GERSED France
Inami: 1-87362-42-790

Wijngaardstraat 127
1703 Schepdaal
Docteurdaens@hotmail.com