

Syndromes d'Ehlers-Danlos

Diagnostic et prise en charge

Docteur Karelle Bénistan

Centre de référence des SED NV

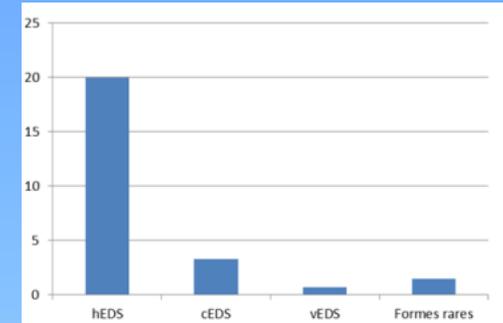
Site constitutif adulte

CHU Raymond Poincaré



Introduction

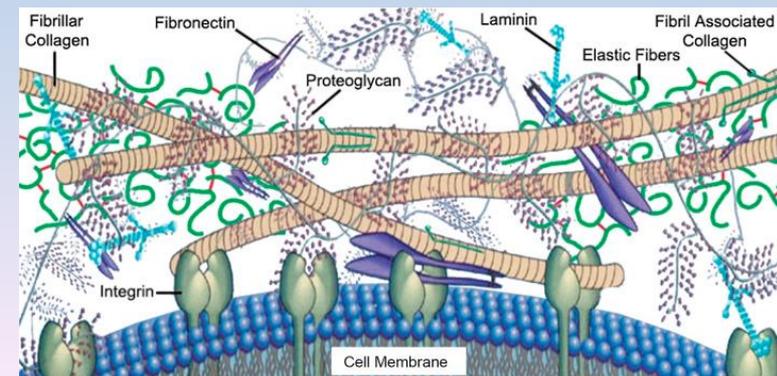
- Diagnostics de plus en plus souvent évoqués
- Prévalence :
 - SED : 1/5 000 selon Steinmann et al., 2002
 - Désordres du spectre de l'hypermobilité : 0,75 à 2 % selon Hakim and Sahota, 2006 (JHS/EDS-HT)



- Groupe hétérogène de maladies héréditaires du tissu conjonctif caractérisées par :
 - une **hyperlaxité articulaire**
 - une **hyperélasticité cutanée**
 - une **fragilité des tissus conjonctifs**



- Anomalies de biosynthèse et/ou de structure de protéines de la ME



Quand évoquer un SED ?

Symptômes dermatologiques :

- Hyperextensibilité cutanée
- **Fragilité cutanée (plaies, déchirures)**
- **Difficultés de suture et lenteur de cicatrisation**
- **Cicatrices anormales**
- **Hématomes**/Suspicion de maltraitance
- Papules piézogéniques

Symptômes ostéo-articulaires :

- **Hyperlaxité articulaire**
- **Entorses/Luxations à répétition**
- **Scoliose**
- **Habitus marfanoïde**
- Pieds bots/Pieds plats/Pieds varus/valgus
- Arachnodactylie
- Luxations congénitales de hanches
- **Douleurs** inexplicables

Autres symptômes :

- **Fragilité viscérale** (pelvis, côlon), pneumothorax
- **Fragilité de parois** (hernies/prolapsus)
- **Anomalies artérielles** (dissections, anévrismes,...)
- Anomalies ophtalmologiques (strabisme, myopie, fragilité du globe)
- Troubles buccodentaires
- SF digestifs/urinaires/gynécologiques
- Fatigabilité musculaire/Asthénie
- Chutes/Maladresse/Troubles proprioceptifs
- Troubles du développement staturo-pondéral/psychomoteur

The 2017 International Classification of the EDS (Malfait et al.)	Gène	Protéine	Transmission
A- Défauts dans la structure primaire du collagène			
Classical EDS	COL5A1/2	Type V collagen	AD
	COL1A1	Type I collagen (p.R312C)	AD
Vascular EDS	COL3A1	Type III collagen	AD
	COL1A1	Type I collagen (rare)	AD
Cardiac-valvular EDS	COL1A2	Type I collagen (abs of $\alpha 2$)	AR
Arthrochalasia EDS	COL1A1/2	Type I collagen	AD
Dermatosparaxis EDS	ADAMTS2	ADAMTS-2	AR
B- Défauts de repliement et de réticulation du collagène			
Kyphoscoliotic EDS	PLOD1	Lysylhydroxylase 1	AR
	FKBP14	FKBP22	AR
C- Défauts dans la structure et la fonction de la myomatrice			
Classical-like EDS	TNXB	Tenascin-XB	AR
Myopathic EDS	COL12A1	Collagen XII	AR/AD
D- Défaut de biosynthèse des glycosaminoglycanes			
Musculocontractural EDS	CHST14	Dermatan 4-sulfotransferase 1	AR
Musculocontractural EDS	DSE1	Dermatan sulfate epimerase 1	AR
Spondylodysplastic EDS/Progeroid 1	$\beta 4$ GalT7	$\beta 4$ GalT7 (galactosyltransferase I)	AR
Spondylodysplastic EDS/Progeroid 2	$\beta 3$ GalT6	$\beta 3$ GalT6 (galactosyltransferase II)	AR
E- Défauts dans la voie du complément			
Periodontal EDS	C1R / C1S	C1r/C1s	AD
F- Défauts de processus intracellulaires			
Spondylocheirodysplastic EDS	SLC39A13	ZIP13	AR
Brittle Cornea syndrome	ZNF469	ZNF469	AR
	PRDM5	PRDM5	AR
G- Formes non résolues de SED			
Hypermobile EDS	?	?	AD

Critères diagnostiques

American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics) 175C:8–26 (2017)

ARTICLE

The 2017 International Classification of the Ehlers–Danlos Syndromes

FRANSISKA MALFAIT,* CLAIR FRANCOMANO, PETER BYERS, JOHN BELMONT, BRITTA BERGLUND, JAMES BLACK, LARA BLOOM, JESSICA M. BOWEN, ANGELA F. BRADY, NIGEL P. BURROWS, MARCO CASTORI, HELEN COHEN, MARINA COLOMBI, SERWET DEMIRDAS, JULIE DE BACKER, ANNE DE PAEPE, SYLVIE FOURNEL-GIGLEUX, MICHAEL FRANK, NEETI GHALI, CECILIA GIUNTA, RODNEY GRAHAME, ALAN HAKIM, XAVIER JEUNEMAITRE, DIANA JOHNSON, BIRGIT JUUL-KRISTENSEN, INES KAPFERER-SEEBACHER, HANADI KAZKAZ, TOMOKI KOSHO, MARK E. LAVALLEE, HOWARD LEVY, ROBERTO MENDOZA-LONDONO, MELANIE PEPIN, F. MICHAEL POPE, EYAL REINSTEIN, LEEMA ROBERT, MARIANNE ROHRBACH, LYNN SANDERS, GLENDA J. SOBEY, TIM VAN DAMME, ANTHONY VANDERSTEEN, CAROLINE VAN MOURIK, NICOL VOERMANS, NIGEL WHEELDON, JOHANNES ZSCHOCKE, AND BRAD TINKLE

The Ehlers–Danlos syndromes (EDS) are a clinically and genetically heterogeneous group of heritable connective tissue disorders (HCTDs) characterized by joint hypermobility, skin hyperextensibility, and tissue fragility. Over the past two decades, the Villefranche Nosology, which delineated six subtypes, has been widely used as the standard for clinical diagnosis of EDS. For most of these subtypes, mutations had been identified in collagen-encoding genes, or in genes encoding collagen-modifying enzymes. Since its publication in 1998, a whole spectrum of novel EDS subtypes has been described, and mutations have been identified in an array of novel genes. The International EDS Consortium proposes a revised EDS classification, which recognizes 13 subtypes. For each of the subtypes, we propose a set of clinical criteria that are suggestive for the diagnosis. However, in view of the vast genetic heterogeneity and phenotypic variability of the EDS subtypes, and the clinical overlap between EDS subtypes, but also with other HCTDs, the definite diagnosis of all EDS subtypes, except for the hypermobile type, relies on molecular confirmation with identification of (a) causative genetic variant(s). We also revised the clinical criteria for hypermobile EDS in order to allow for a better distinction from other joint hypermobility disorders. To satisfy research needs, we also propose a pathogenic scheme, that regroups EDS subtypes for which the causative proteins function within the same pathway. We hope that the revised International EDS Classification will serve as a new standard for the diagnosis of EDS and will provide a framework for future research purposes. © 2017 Wiley Periodicals, Inc.

KEY WORDS: classification; Ehlers–Danlos syndromes; genetic basis; collagen



Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

Syndromes d'Ehlers-Danlos Non Vasculaires

Texte du PNDS

Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles (MOC)
Sites constitutifs pour les syndromes d'Ehlers-Danlos Non Vasculaires

Filière de santé maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage
(OSCAR)

OXFORD

Human Molecular Genetics, 2019, Vol. 28, No. 11 1853–1864

doi: 10.1093/hmg/ddz024
Advance Access Publication Date: 22 January 2019
General Article

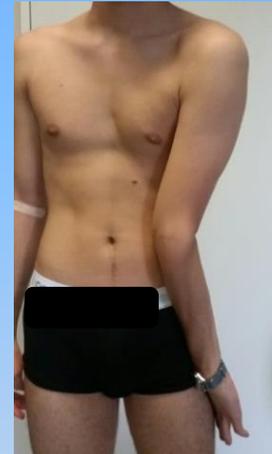
GENERAL ARTICLE

Bi-allelic AEBP1 mutations in two patients with Ehlers–Danlos syndrome

Delfien Syx^{1,†}, Inge De Wandele¹, Sofie Symoens¹, Riet De Rycke^{2,3}, Olivier Hougrand⁴, Nicol Voermans⁵, Anne De Paepe¹ and Fransiska Malfait^{1,*}

SED hypermobile

- Le plus fréquent
- 82% de femmes
- TAD
- Génétique non élucidée
- Hyperlaxité articulaire généralisée
- Entorses/luxations à répétition
- Douleurs diffuses complexes
- Diminution de la qualité de vie
- Conséquences orthopédiques à long terme et handicap
- Atteinte cutanée modérée



Examens complémentaires souvent normaux

Tutoriel sur l'hyperlaxité Chaine youtube Filière Oscar

Nom du patient : _____ Date de naissance : _____ Date de consultation : _____ Évaluateur : _____

Le diagnostic clinique d'un SED hypermobile nécessite la présence simultanée des critères 1 et 2 et 3.

CRITERE 1 - Hypermobilité articulaire généralisée

Un item sélectionné parmi les suivants :

- ≥ 6 enfants/adolescents pré-pubères
- ≥ 5 hommes et femmes pubères jusqu'à 50 ans
- ≥ 4 hommes et femmes au delà de 50 ans

Score de Beighton : ___ /9



Si le Score de Beighton est un point en dessous du seuil spécifique à l'âge et au sexe, au moins deux des items suivants doivent aussi être sélectionnés pour valider le critère :

- Pouvez-vous (ou avez-vous déjà pu) placer vos mains à plat sur le sol sans plier vos genoux ?
- Pouvez-vous (ou avez-vous déjà pu) plier votre pouce pour toucher votre avant-bras ?
- Lorsque vous étiez enfant, amusez-vous vos amis en contorsionnant votre corps dans des positions étranges ou pouviez-vous faire le grand écart ?
- Lorsque vous étiez enfant ou adolescent, avez-vous eu votre épaule ou votre rotule luxée en une ou plusieurs occasions ?
- Vous considérez-vous comme « désarticulé » ?

CRITERE 2 - Au moins deux des caractéristiques suivantes (A, B, ou C) doivent être présentes

Caractéristiques A (cinq doivent être présentes)

- Peau inhabituellement douce ou veloutée
- Légère hyperextensibilité cutanée
- Grandes vergetures inexplicables sur le dos, les cuisses, la poitrine et/ou l'abdomen chez les adolescents, les hommes, les filles pré-pubères sans antécédent de prise ou perte significative de masse grasseuse ou de poids
- Papules piézo-géniques bilatérales des talons
- Hernie(s) abdominale(s) récurrente(s) ou multiple(s)
- Cicatrisation atrophique à au moins deux endroits, sans aspect vraiment papyracées ni dépôt d'hémossidérine comme on peut le voir dans le SED classique
- Prolapsus pelvien, rectal et/ou utérin chez un enfant, un homme ou une femme nullipare sans antécédent d'obésité morbide ou autre condition médicale connue y prédisposant
- Chevauchement dentaire et palais haut ou étroit
- Arachnodactylie, telle que définie ci-après :
 - (i) Signe du poignet (signe de Walker) bilatéral
 - (ii) Signe du pouce (signe de Steinberg) bilatéral
- Ratio envergure sur taille ≥ 1,05
- Prolapsus de la valve mitrale (PVM) léger ou plus marqué, basé sur des critères écho-cardiographiques stricts
- Dilatation de la racine aortique avec un Z-score > +2

Total de la caractéristique A : ___ /12

Caractéristique B

- Histoire familiale évocatrice avec au moins un proche au premier degré validant les critères actuels de SEDh

Caractéristiques C (au moins un doit être présent)

- Douleurs musculo-squelettiques d'au moins deux membres, récurrentes quotidiennement pendant plus de 3 mois
- Douleurs diffuses, chroniques pendant plus de 3 mois
- Luxations récurrentes des articulations ou franche instabilité articulaire, en l'absence de traumatisme

CRITERE 3 - Tous les prérequis suivants DOIVENT être validés

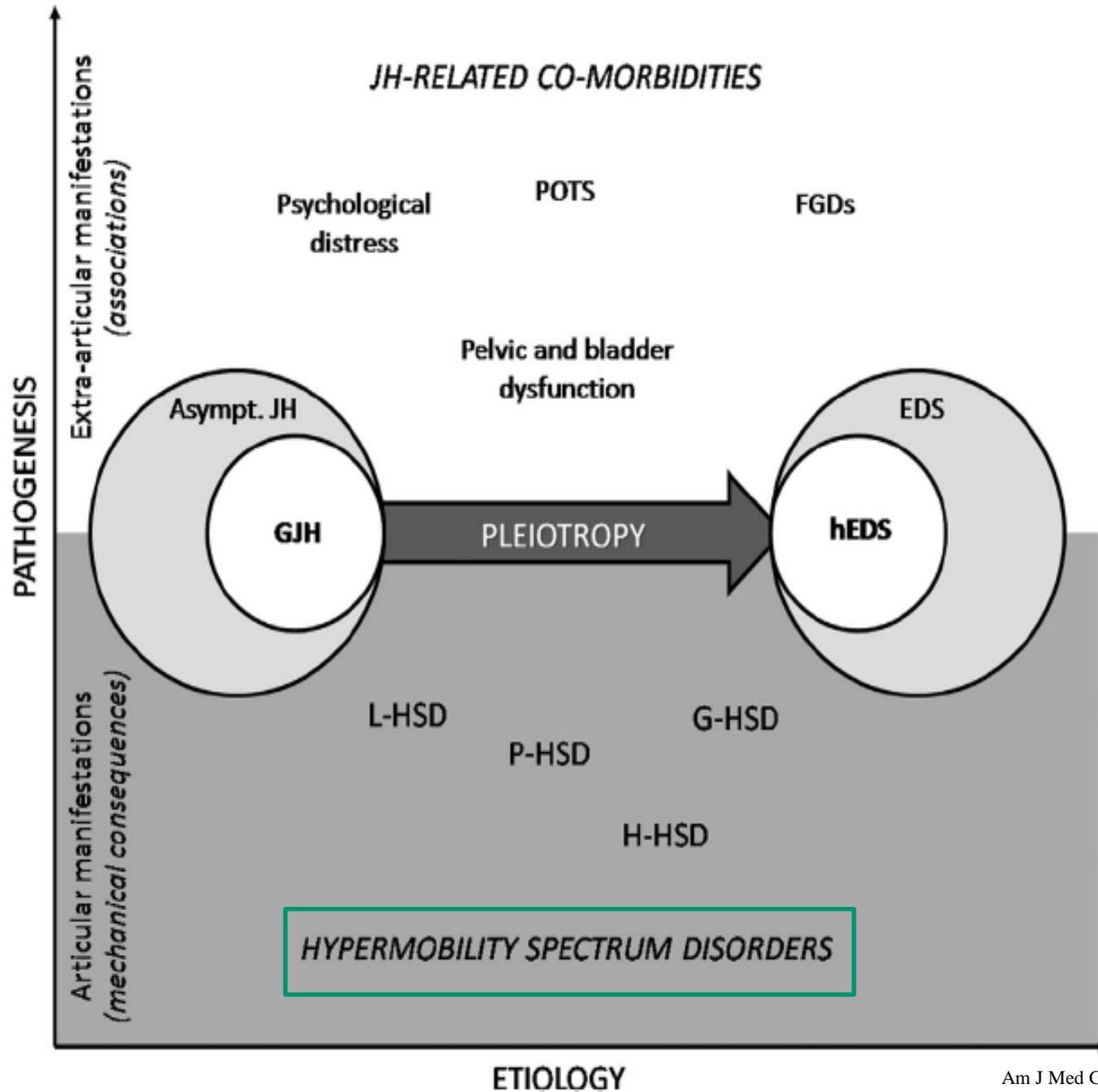
- 1- Absence de fragilité cutanée inhabituelle, qui devrait conduire à évoquer d'autres types de SED.
- 2- Exclusion d'autres pathologies du tissu conjonctif héréditaires et acquises, incluant les pathologies auto-immunes rhumatologiques. Chez les patients avec une pathologie du tissu conjonctif acquise (ex: Lupus, polyarthrite rhumatoïde, etc.), un diagnostic additionnel de SEDh nécessite la validation des caractéristiques A et B du Critère 2. Les caractéristiques C du Critère 2 (douleur chronique et/ou instabilité) ne peuvent pas être prise en compte pour diagnostiquer le SEDh dans cette situation.
- 3- Exclusion des diagnostics différentiels associés à une hypermobilité articulaire en raison d'une hypotonie et/ou d'une laxité du tissu conjonctif. Ces diagnostics différentiels incluent notamment (mais pas seulement) les pathologies neuromusculaires (ex : myopathie de Bethlem), d'autres pathologies héréditaires du tissu conjonctif (ex : autres types de SED, syndrome de Loey-Dietz, syndrome de Marfan), et des dysplasies squelettiques (ex : ostéogénèse imparfaite). L'exclusion de ces diagnostics différentiels est basée sur l'histoire de la maladie, l'examen physique, et/ou la biologie moléculaire selon les cas.

Diagnostic : _____

Co-morbidités

Symptômes non retenus comme critères

- Troubles de la proprioception
- Anomalies rachidiennes et des voûtes plantaires
- Symptômes neuro-musculaires
- Déficit postural/Maladresse/Chutes/Troubles d'acquisition de la coordination/Troubles visuo-spatiaux
- Fatigue chronique
- Dysautonomie, STOP
- Troubles gastro-intestinaux
- TVS
- Syndrome d'activation mastocytaire ?



Bilan initial

Que faire avant d'adresser un patient vers le CRMR SED et avant de poser le diagnostic ?

- Rechercher un diagnostic différentiel : maladie osseuse, musculaire ou rhumatologique...
- Bilans : inflammatoire, auto-immun, d'hémostase, phosphocalcique, TSH, CPK...
- Radiographie de rachis complet (EOS) et radiologies osseuses (enfants ++)
- Echographie cardiaque
- +/- en fonction des symptômes : radiographies bassin, genoux, mains, épaules, ODM, IRM, scanner, échographies, angio IRM cérébrale, écho doppler TSA/MI, EMG, IRM musculaire, IRM médullaire, radiographies/scanner dynamiques du rachis cervical
- +/- bilans : ophtalmologique, kinésithérapie, psychomotricité, ergothérapie

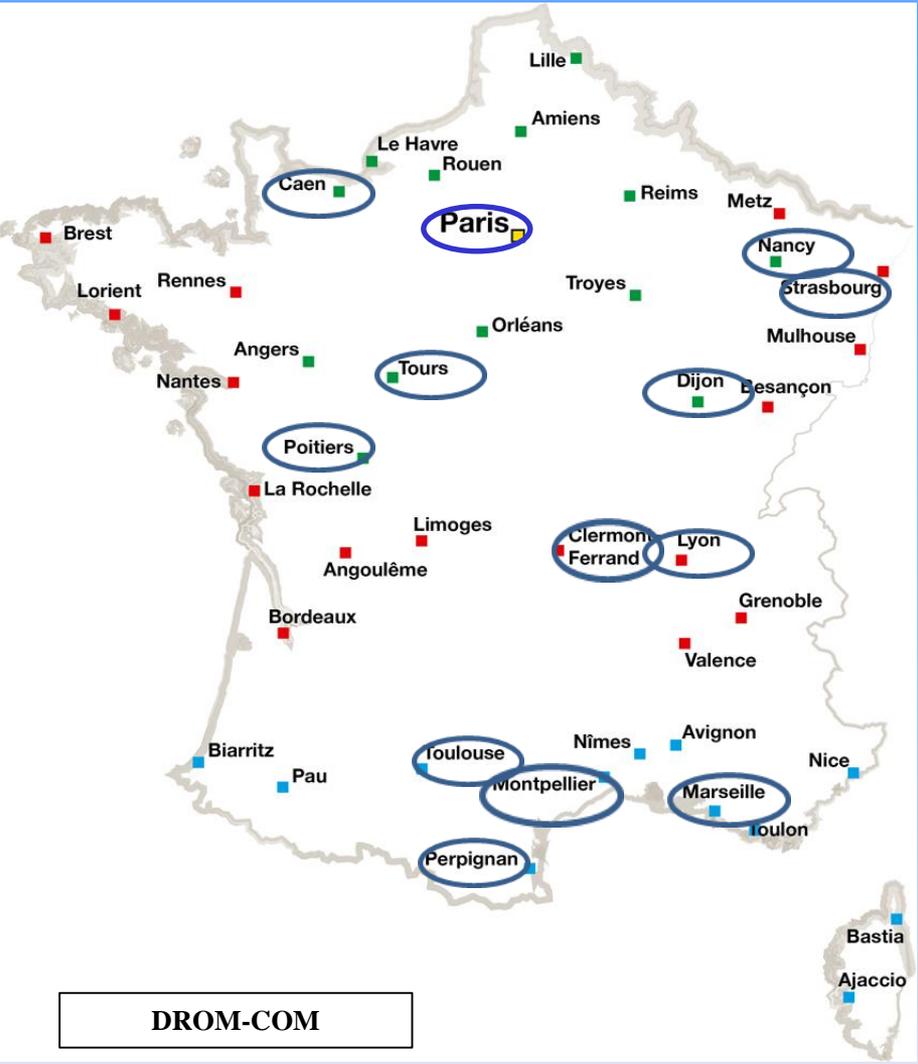
...Tests génétiques: après consultation en CRMR

Démarche diagnostique

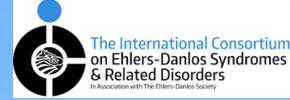
- Dépister les formes sévères de SED : anticiper et prévenir des complications +++
- Poser un diagnostic de SEDh prend souvent du temps
- L'évolution des symptômes apporte des informations importantes qui permettent parfois de reconsidérer un diagnostic : importance du suivi
- L'urgence n'est jamais à poser une étiquette diagnostique « à la hâte » (rarement remise en question par la suite), qui peut de surcroît avoir des conséquences psychologiques et familiales désastreuses et perturber la bonne PEC
- Poser un diagnostic incorrect est pire que de ne pas poser le diagnostic

Carte de France des CR et des CC des SED-NV

- CRMR rattaché à la Filière OSCAR (Maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage)
- 2 Centres Constitutifs, 13 Centres de Compétences et un réseau SED



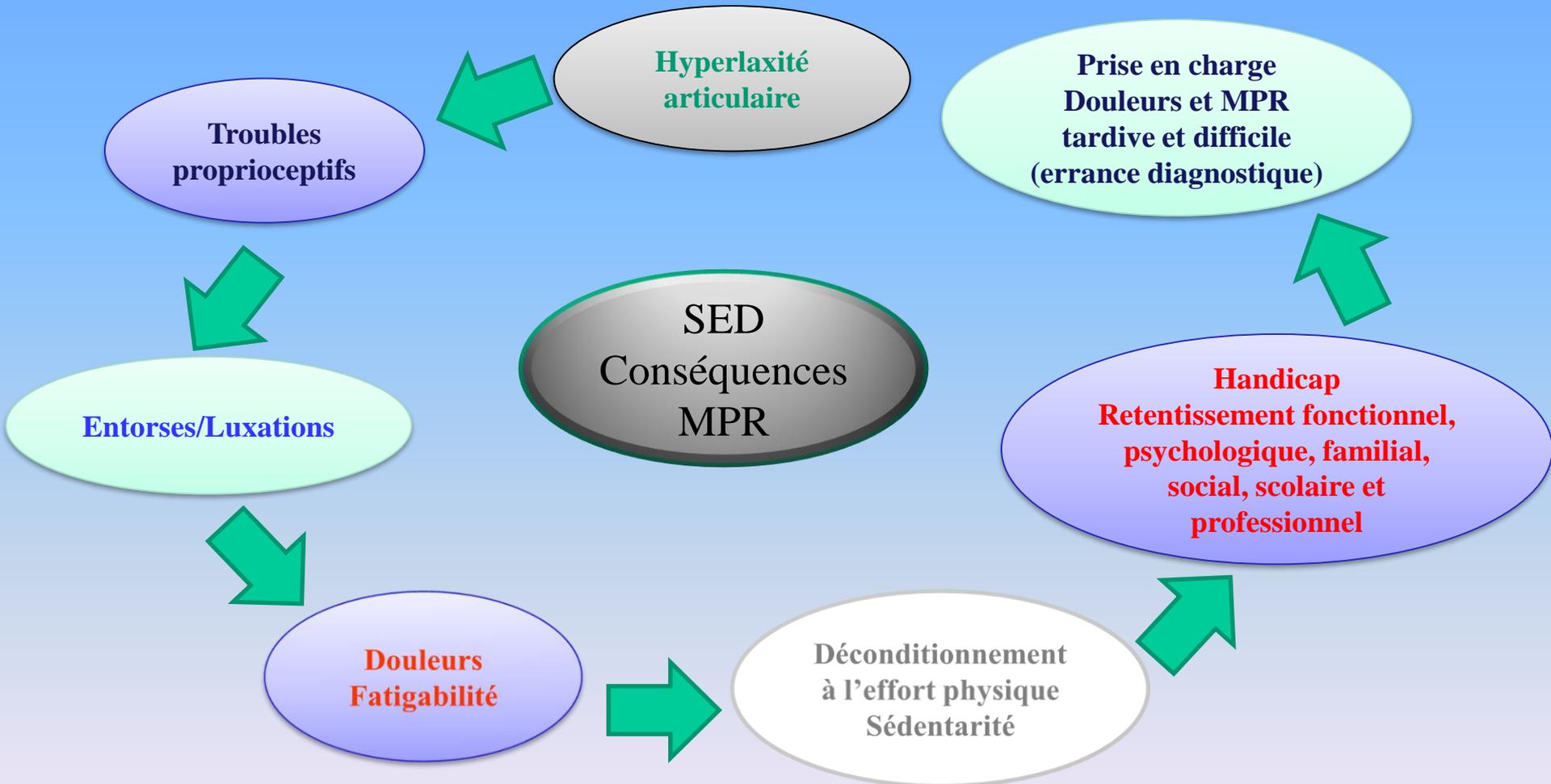
Syndromes d'Ehlers-Danlos non vasculaires	
Sites constitutifs	
Paris Necker SED-NV pédiatrique	Dr Caroline Michot
Garches SED-NV adulte	Dr Karelle Benistan
CRMR SED NV	
Centres de compétences	
Caen	Dr Alexandra Desdoits (pédiatrique)
Clermont-Ferrand	Dr Bénédicte Pontier
Dijon	Dr Anaïs Arbault
Lyon	Dr Jean-Claude Bernard
Marseille	Dr Tiffany Busa
Montpellier	Dr Marjolaine Willems
Nancy	Dr Roland Jaussaud (adulte) Pr Bruno Leheun (nédiatrique)
Paris Trousseau	Dr Pauline Lallemand
Perpignan	Dr Michel Enjalbert
Poitiers	Pr Françoise Debiais
Strasbourg	Dr Elise Schaefer
Toulouse	Dr Thomas Edouard
Tours	Pr Thierry Odent



karelle.benistan@aphp.fr

Une fois le diagnostic établi,
se pose le problème
du suivi et de la PEC au long cours

En pratique pour la PEC musculo-squelettique



Douleur et SEDh

Received: 12 December 2018 | Revised: 22 February 2019 | Accepted: 7 April 2019
DOI: 10.1002/ajmg.a.61175



ORIGINAL ARTICLE

AMERICAN JOURNAL OF
medical genetics A WILEY

Pain in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: New insights using new criteria

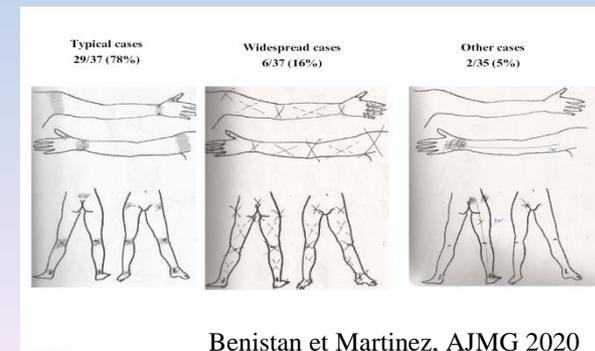
Karelle Bénistan¹ | Valeria Martinez^{2,3,4}

• Douleurs : 100%, aiguës/chroniques

- **Articulaires** et périarticulaires
- **Musculaires** des membres
- Rachidiennes
- Abdominales, pelviennes, céphalées
- **Nociceptives**
- **Neuropathiques** des membres
- **Hyperalgésie généralisée**
- Processus de sensibilisation centrale à la douleur

• Expérience Garchoise (Pr Valéria Martinez)

- 37 patients, adressés au CETD pour douleurs chroniques
- **Douleurs apparues à 10 ans**, devenues chroniques à 20 ans, **diagnostic de SED à 24 ans** (retard diagnostic)
 - **22% de tentatives de suicide (âge jeune)**, avant le dg (douleurs sous-estimées par l'entourage)
 - **33% : chir ortho pour instabilité** avant que le diagnostic ne soit pose (taux d'échec)
- 75% ont des douleurs neuropathiques (DN4) sur l'articulation la plus douloureuse
- 25 % : hypoesthésie thermique au chaud en faveur d'une **atteinte des petites fibres nerveuses**
- Hyperalgésie mécanique (wind-up ratio avec poil de Von Frey)
- 32% : plus de 11/18 points de fibromyalgie
- Eléments de dépression (HAD) chez 15 % (≠ fibromyalgie)



Benistan et Martinez, AJMG 2020

Douleur

Evaluation dans un CETD

Thérapies non médicamenteuses :

repos/hypnose/sophrologie/relaxation

Antalgiques adaptés (types de douleurs, âge,...)

Modèle bio-psycho-social

MPR

Kinésithérapie

Articulaire (W postural, proprioceptif, balnéo, renforcement musculaire progressif)

Autoprogrammes personnalisés

Reconditionnement à l'effort

Ventilatoire

Périnéale

Appareillage

Ergothérapie

Réévaluations/Adaptations

Psychomotricité, orthophonie, orthoptie, diététique

ETP +++

Chirurgie orthopédique

A discuter au cas par cas

Complications : récurrence/échec, saignements, troubles de cicatrisation, infection, adhérences, majoration des douleurs

APA

Maintien d'une APA : primordial

Eviter les dispenses totales de sport !

Privilégier :

Sport en ligne

Sport en endurance

Terrains stables

Sports portés dans l'eau

Marche, natation, vélo, pilate,...

Facteurs limitants : douleur, peur, envie, ...

Accompagnement psychologique et social

MDPH, scolarisation, emploi

TFI, TVS, Sommeil

Objectifs :

Prévenir les complications

Restaurer une qualité de vie

Maintenir l'autonomie, stratégies d'adaptation

Sutures

Fil non résorbable, points rapprochés laissé plus longtemps

Prévention des traumatismes cutanés chez l'enfant

SED vasculaire

Bêta-bloquants/ARAI

Conclusion

- **Évoquer un SED devant :**
 - Signes cutanés (hyperélasticité, hématomes, plaies, troubles de la cicatrisation)
 - Hyperlaxité articulaire, entorses/luxations
 - Fragilité des tissus
 - Histoire familiale +++
- **Utiliser les nouveaux critères** diagnostiques internationaux 2017
- **Distinguer SED et HSD** (différences de périmètre de définition, parcours de soins, PEC)
- Possibilité de **confirmation génétique et de typage** des SED
 - **Surveillance adaptée** : cœur, aorte et artères, développement psychomoteur, rachis, œil
 - **Recommandations/précautions de PEC** (chirurgie, endoscopie, grossesse)
- Pas de traitement spécifique/Programmes d'**ETP**
- **Réseau spécifique de PEC** des patients SED
- Prise en charge MPR et douleur précoce, **lutte contre le déconditionnement**
- **PNDS** (harmonisation diagnostique et thérapeutique)
- **Pronostic** lié au type de SED, au retard diagnostique et à la sévérité du handicap