

Colloque international sur les Syndromes d'Ehlers-Danlos

Gand (Belgique), 26-29 septembre 2018



Le château de Richard le diable.

DIAGNOSTIC CLINIQUE DU SYNDROME D'EHLERS-DANLOS

NOUVELLES PERSPECTIVES FONDAMENTALES DANS LE CADRE DE LA CLINIQUE

Hamonet Claude* **, MD, PhD, Manicourt Daniel***, MD, PhD,
Hermanns-Lê Trinh****, MD, PhD, Pommeret Stanislas*****, PhD

* Faculté de Médecine, Université Paris-Est-Créteil (UPEC), Créteil, France.

** ELLAsanté, Centre de prévention et de santé, 29 bis rue d'Astorg, Paris.

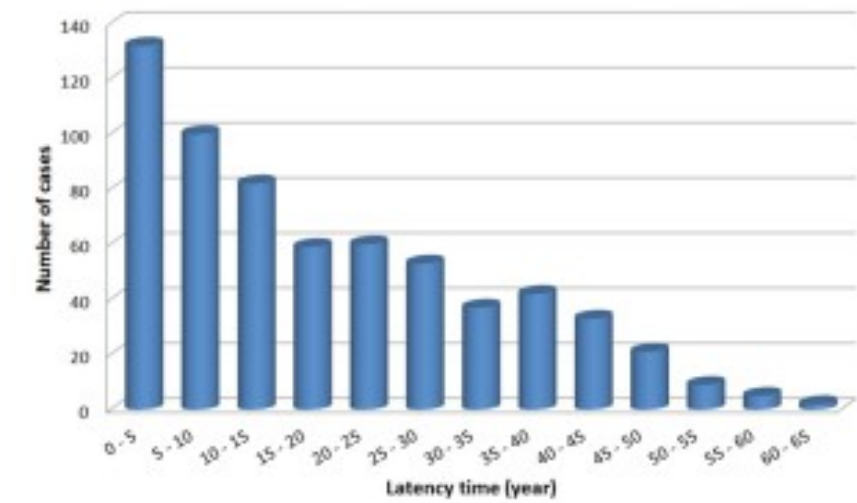
*** Service de Rhumatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Belgique.

**** Service de Dermatopathologie, Unilab Lg, CHU de Liège, Belgique.

***** Société Chimique de France, Paris.

Introduction

Si l'on retrace l'histoire de la description de cette maladie à travers les intérêts successifs des dermatologues (cutis laxa), des rhumatologues (hypermobilité articulaire), et des généticiens (recherche de mutations des collagènes et classification génétique), on comprend mieux pourquoi une pathologie si fréquente n'est jamais diagnostiquée ou l'est avec un retard moyen de plus de 20 ans après le début des premiers signes.



Histogramme du temps de latence entre les premiers symptômes du SED et son diagnostic (636 évaluations).

Au cours des dernières décennies, les études sur le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) ont ajouté de nombreux signes / symptômes à l'hypermobilité articulaire et à la peau extensible, faisant du SED une maladie systémique à multiples facettes (Grahame 1960). Cette étude contrôlée visait à identifier le plus petit nombre de signes cliniques permettant un **diagnostic de SED avec certitude**.

Patients et méthodes

Nous avons évalué de manière prospective 853 patients souffrant de SED qui consultaient dans notre service ambulatoire entre juin 2014 et juin 2017. Ils répondaient tous aux critères de 1997 de Villefranche. Ces patients présentaient 62 signes / symptômes cliniques. Les plus fréquentes sont: Fatigue 97%, Hypermobilité 95%, Arthralgie 95%, Finesse et transparence de la peau 94%, dysproprioception motrice 89%, Ménométrorragies 87%, Ecchymoses 86%, Migraines 83%, Fatigue visuelle 83%, Contractions plantaires 82%, Dyspnée 82% Dérèglements de la température 80%, Hyperacousie 79%, Hyperétirabilité cutanée 79%, entorses ou pseudo-entorses 78%, déficit d'attention 77%, phénomène de pseudo-Raynaud 77%, difficulté à cicatriser 76%, hyperesthésie cutanée 76%, Douleurs génitales 74%,

Douleurs abdominales 74%, Reflux gastro-œsophagien 74%, Météorisme 74%, Hyperhidrose 73%, Capacité de mémoire de travail réduite 73%; Hyperosmie 72%, Vertiges 71%...

Chaque problème clinique a été **quantifié par une échelle de Likert de 0 à 4** avant d'être classé dans l'une des sections suivantes :

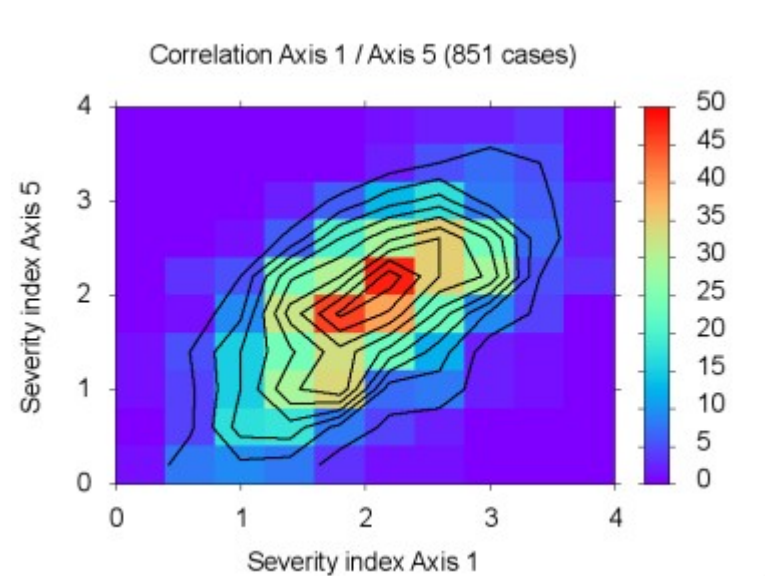
- **Axe 1** : Fragilité du tissu conjonctif - Peau, muqueuses et dents
- **Axe 2** : Fragilité du tissu conjonctif - Syndrome hémorragique
- **Axe 3** : Troubles proprioceptifs - Articulations et motricité
- **Axe 4** : Troubles proprioceptifs - Dysautonomie
- **Axe 5** : Troubles proprioceptifs - Troubles de la perception
- **Axe 6** : Altérations des fonctions cognitives

Les 62 éléments ont également été évalués dans les groupes témoins, dont **826 sujets en bonne santé** et **206 patients souffrant d'affections rhumatismales non liées au SED**.

Résultats

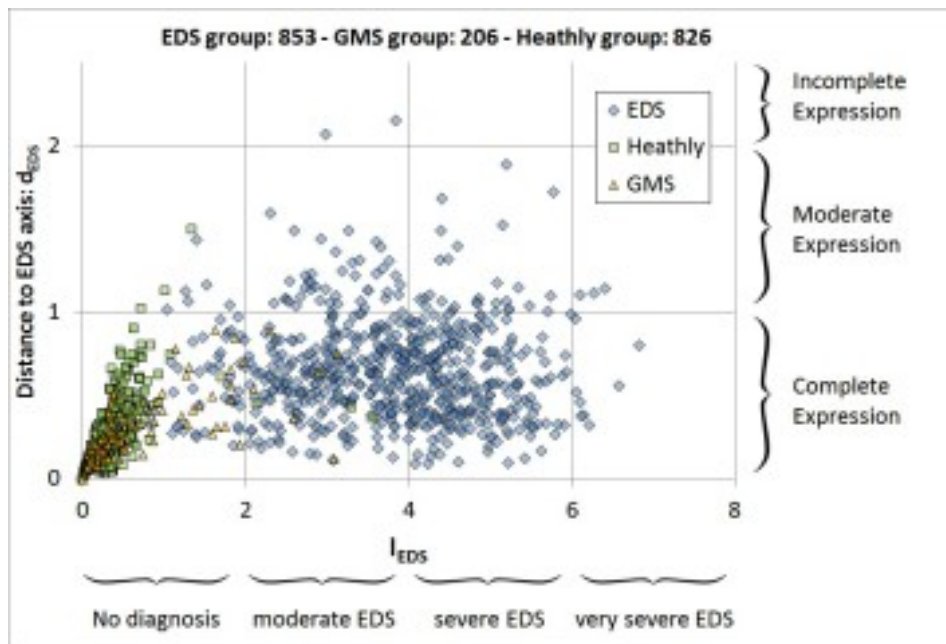
1 - Comparaison entre les différents axes.

L'analyse statistique a montré que les distributions d'indices de gravité sur 1, 3, 4 et 5 sont similaires et corrélées deux à deux.



La comparaison entre ces groupes a révélé une dissociation très significative avec les deux autres groupes. De plus, les groupes 1, 3, 4 et 5 étaient **très homogènes**. Cette homogénéité est un argument de poids en faveur du **caractère unique de la maladie d'Ehlers-Danlos** et va à l'encontre de sa fragmentation en différents types, comme suggéré.

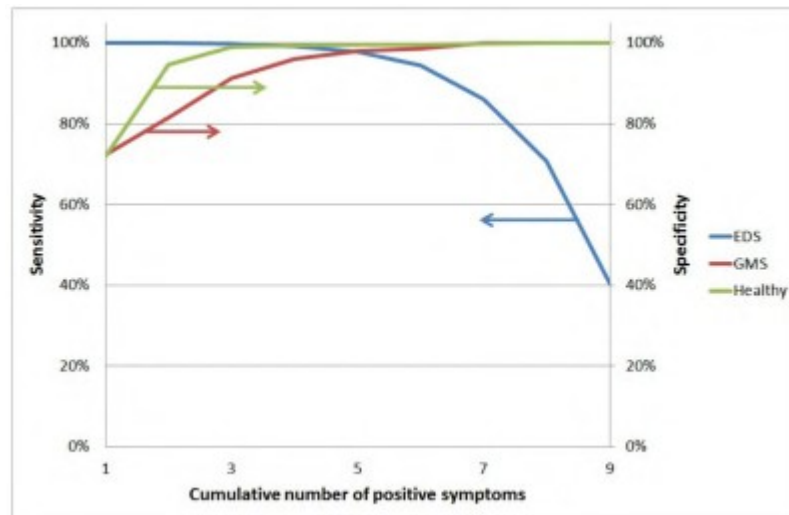
2 - Comparaison entre les patients SED et les groupes de contrôle (Bonne santé et GMS, Médecine Générale et Spécialités)



Il existe une dissociation très importante entre le positionnement des contrôles sains et des groupes MGS, d'une part, et le groupe de patients SED, d'autre part. Nous notons également la très forte homogénéité du groupe SED. En effet, en regroupant les données en trois catégories, selon leur gravité (IEDS) de 0 à 8, on observe la répartition suivante (en pourcentage pour chaque groupe) :

- $IEDS < 2$: 7,3% du groupe SED, 97,1% du groupe MGS et 99,6% du groupe témoin.
- $IEDS > 2$: 92,7% du groupe SED, 2,9% du groupe MGS et 0,4% du groupe témoin.

Les données ont permis de concevoir un modèle mathématique donnant le diagnostic du SED avec une sensibilité de 99,6% et une spécificité de 97,1% lorsque le patient présente cinq des neuf éléments suivants : douleurs diffuses, fatigue, peau mince, trouble moteur proprioceptif, instabilité articulaire, hypermobilité, reflux gastro-œsophagien, ecchymose facile et hyperacousie.

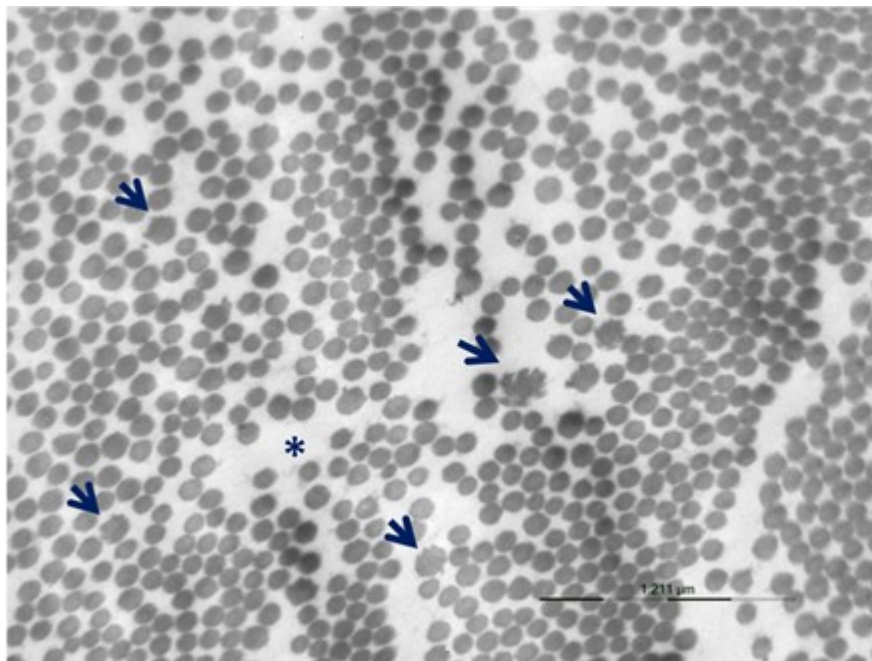


Spécificité et sensibilité de l'outil de diagnostic rapide du SED.

Contribution de l'histologie (microscopie électronique)

Professeure Hermanns-Lê Trinh

Deux cents sujets avec au moins cinq des neuf signes présentaient tous des anomalies communes de leur réseau de collagène dermique, notamment la variabilité du diamètre des fibrilles de collagène, des fibrilles de collagène en forme de fleur et des dépôts granulo-filamenteux interstitiels denses.



Transmission héréditaire du SED

Si un père ou une mère souffrait du SED, tous les enfants souffriraient également du SED. Récemment, nous l'avons vérifié avec 45 familles examinées au Centre ELLAsanté à Paris.

Conclusions

Notre algorithme clinique permet un diagnostic du SED précoce et sûr. Il présente plusieurs avantages potentiels. Par exemple, cela pourrait aider à confirmer le caractère héréditaire du SED, il pourrait aussi obtenir des traitements spécifiques et des soutiens sociaux, et nier les fausses accusations d'abus parental (en médecine légale).

Bibliographie

C. Hamonet, P. Ravaud, S. Villeneuve, A. Gompel, D. Fredy & al. *Ehlers-Danlos. Statistical study of symptoms and signs of 644 patients with a Beighton score of 4/9 or more.* Premier colloque international sur le syndrome d'Ehlers-Danlos, septembre 2012, Gand, Belgique.

Trinh Hermanns-Lê, Daniel Manicourt, *Biopsie cutanée dans le syndrome d'Ehlers-Danlos*, troisième colloque international « les traitements du syndrome d'Ehlers-Danlos », Université Paris-Descartes, Paris, mars 2017.

Hamonet C, Brissot R., Anne Gompel A., Baeza-Velasco C., Guinchat V., Brock I., Ducret L., Pommeret S. Metlaine A., *Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) - Contribution to Clinical Diagnosis - A Prospective Study of 853 Patients.* *EC Neurology* 10.6 (2018): 428-439.

Hamonet Cl., préface du Pr. Rodney Grahame (Londres) : *Ehlers-Danlos. La maladie oubliée par la médecine*, L'Harmattan, Paris, 2018.

Quatre colloques internationaux à Paris : Université Paris Est Créteil : mars 2015, mars 2016 ; Université Paris-Descartes, mars 2017 ; Université Paris-Sorbonne (Hôpital de la Salpêtrière sur « *Aspects cognitifs et psychopathologiques* »), mars 2018.