

Ehlers-Danlos le Syndrome oublié par la médecine.

Professeur émérite Claude HAMONET, UPEC, Consultation Ehlers-Danlos, Hôtel-Dieu de Paris.

Lors d'une réunion récente (29 novembre 2014) de formation des patients avec un syndrome d'Ehlers-Danlos à l'Hôtel-Dieu de Paris, un médecin généraliste, elle-même atteinte et dépistant depuis d'autres cas parmi ses patients, pose cette question fondamentale : « *comment se fait-il qu'une affection aussi fréquente soit autant ignorée des médecins?* ».

Fréquente, elle l'est. Invité à participer au groupe *hypermobilité* (Pr. R. Grahame, Dr. J. Bravo), au récent congrès annuel (8-12 novembre 2014) de l'ACR (American College of Rheumatology) à Boston, Massachusetts, nous avons été reçu par un médecin hospitalier qui suit 1000 patients et s'est fait le défenseur aux USA des familles injustement accusées de maltraitance devant la présence d'ecchymoses chez leur enfant avec un SED. Nous avons rencontré Le professeur Rodney Grahame (Université de Londres) qui a reçu 350 patients en 2013, le Docteur Bravo qui a suivi plus de 1000 cas, nous-mêmes en avons reçu 2050 patients avec un SED et 847, à l'Hôtel-Dieu du premier janvier au 30 juin 2014. Un pédiatre du Nord de la France qui a appris à diagnostiquer le syndrome a découvert 300 familles dans sa région en quelques années. Un autre médecin, chef de service en Médecine Physique et Réadaptation à Toucoinge, suit également plus de 300 patients. Les médecins généralistes qui connaissent les symptômes et savent diagnostiquer le syndrome d'Ehlers-Danlos en découvrent dans leur clientèle., ceux qui sont les plus entraînés en découvrent jusqu'à 10. Ils sont 90600 en France. Une simple multiplication donne une première approximation affectée d'un coefficient « *génétique* » quand on sait que la fragilité tissulaire qui caractérise ce syndrome se transmet à tous les enfants (filles et garçons) d'une personne atteinte avec une très grande variabilité dans l'expression symptomatique. Cette transmission systématique nous l'observons, au quotidien dans les familles des patients qui nous consultent. Notre estimation d'un million, au moins, de personnes concernées, en France s'appuie sur ces constatations. Il s'agit probablement d'une sous-estimation. On ne peut plus considérer le syndrome d'Ehlers-Danlos comme une « *maladie rare* ».

Une première réponse à la question de ce médecin est probablement, comme me l'avait fait, le Professeur Jean-Claude Ameisen directeur de recherche à l'INSERM à qui je posais la même question, il ya quelques années: « *c'est parce qu'elle est fréquente qu'elle n'est jamais diagnostiquée* ». L'aspect banal des symptômes évoqués, leur absence de support d'imagerie ou de biologie, leur multiplicité, leurs variations, habituellement sur un fond permanent avec des périodes de crises (asthéo-algiques, surtout) souvent intolérables, déroutent le médecin et le conduisent à douter de la crédibilité du patient ou plutôt de la patiente, les femmes ayant des symptômes plus marqués. La résistance fréquente aux traitements antalgiques, y compris les morphiniques, contribue au désarroi du médecin. La dérive vers une psychosomatisation est fréquente avec ses effets iatrogènes.

La deuxième raison est que l'**approche morcelée de la pratique médicale actuelle**, divisée en de nombreuses spécialités et sous spécialités, le plus souvent par organes, conduit à des erreurs diagnostiques, en fonction des diagnostics usuellement attribués par les médecins consultés dans la pratique de leur exercice.

La troisième raison est que le **diagnostic, ne peut être que clinique en l'absence d'examen complémentaires probants, notamment génétiques dans les formes les plus fréquentes. De plus un test génétique négatif ne peut éliminer le diagnostic si la clinique est parlante**. Ceci, à notre époque imprégnée « *d'Evidence Based Medicine* », met très mal à l'aise les médecins et les patients avides de preuves visibles ou chiffrées.

La quatrième raison est l'**ignorance généralisée par les médecins de l'expression clinique de ce syndrome qui a été mal décrit et leur a été mal enseigné**, dans l'oubli ou l'ignorance de descriptions initiales pertinentes. La description d'Edvard Ehlers (Copenhague 15 décembre 1900), sur un seul cas, publiée en allemand, comporte les signes cliniques nécessaires et suffisants pour le diagnostic, tels que, la fragilité cutanée, les hémorragies et les désordres articulaires (ici luxations et ataxie). Alexandre Danlos, Paris 1908, a lourdement insisté sur l'étirabilité importante de la peau dans le cas qu'il a décrit pour lequel nous ne sommes pas certain qu'il s'agissait du syndrome d'Ehlers-Danlos tel qu'on le décrit actuellement. Malheureusement, ce signe a été retenu, jusqu'à présent, par beaucoup, en le recherchant là où il est le moins apparent (dos de la main) comme nécessaire au diagnostic éliminant, à tort, bon nombre de patients. On peut en dire autant de l'hypermobilité qui a servi à dénommer le tableau clinique, de loin, le plus commun du syndrome. Elle peut, surtout chez l'adulte, être absente après avoir été évidente dans l'enfance (mettre un pied derrière la tête, faire le grand écart facial...). Elle peut être remplacée, même chez le jeune enfant, par une rétraction, surtout des ischio-jambiers (87,5 % sur 232 cas étudiés). Elle est communément mesurée par le test de Beighton sur 9 points qui peut être mis en défaut et, le plus souvent, est mal réalisé. Nous l'avons remplacé par le test de l'hyperabduction gléno-humérale, omoplate fixée (test de Cypel) et le test du contact talon-fesse en décubitus ventral. Une étude de validation est en cours. Cette inadéquation entre la séméiologie enseignée et la réalité que vivent les patients contribue à alimenter l'incompréhension mutuelle entre eux et leurs médecins. C'est **Achille Miget**, Interne des hôpitaux de Paris, qui le premier, dans sa thèse, en 1933, a rapproché le nom des deux descripteurs, ayant pu examiner le patient de Danlos.

La classification réalisée par les généticiens à Villefranche (1997), en essayant de juxtaposer les caractéristiques du collagène et les manifestations cliniques (individualisant, 11 puis 6, puis 3 « formes » du syndrome) a contribué à aggraver la situation, en occultant des manifestations cliniques importantes et handicapantes telles que les manifestations respiratoires, la dystonie, la dysautonomie et les atteintes cognitives et en opposant les formes gravissimes avec anévrysmes artériels (« formes vasculaires » aux formes dites cutanéarticulaires divisées en « classiques » (les plus rares) et « hypermobiles ». En pratique quotidienne, les frontières cliniques et biologiques (type de collagène) apparaissent très poreuses et ont peu d'intérêt dans le choix des explorations (les anévrysmes sont possibles dans toutes les formes du SED) et de la thérapeutique (les bétabloquants sont utiles dans les manifestations de dystautonomie, communes à tous les syndromes d'Ehlers-Danlos

Il était nécessaire de reprendre la description à partir de la symptomatologie des patients et de leurs familles. C'est ce que nous avons entrepris depuis 17 ans, grandement aidé par la descriptions des symptômes observés avec notre première cohorte de 170 patients sur notre site internet à l'intention de nos étudiants. En fait, ce sont principalement les patients qui sont venus et se sont autodiagnostiqués devant la description du syndrome. Nous avons successivement été centre de référence national associé (Service de médecine physique et de réadaptation, CHU Henri Mondor) puis consultant au centre national de référence à l'Hôpital Raymond Poincaré pendant deux ans assurant des consultations thérapeutiques mais aussi de diagnostic.

Faire le diagnostic du Syndrome d'Ehlers-Danlos, avec certitude, c'est aujourd'hui possible.

L'examen et le suivi d'une cohorte de **2200 patients** nous a permis d'individualiser les critères cliniques majeurs du diagnostic.

Critères majeurs du diagnostic:

- les douleurs, multiples, diffuses, intenses, variables, difficiles à soulager.
 - La fatigue, souvent inattendue, imprévisible, considérée comme le symptôme le plus handicapant.
- Douleurs et fatigue sont associées et lors de poussées asthénologiques.

- -La fragilité cutanée, (vergetures, cicatrisation difficile, peau mince et veloutée, parfois étirable, protégeant mal de l'électricité statique).
- -les troubles locomoteurs regroupant, pseudo entorses répétées, luxations ou subluxations, hypermobilité, troubles proprioceptifs,
- Les hémorragies (cutanées, gingivales, nasales, utérines) par fragilité vasculaire.
- La Dysautonomie (frilosité, sueurs, tachycardie, pieds froids et troubles vasomoteurs des extrémités, sécheresse buccale et conjonctivale)
- -La dystonie (secousses musculaires, tremblements).
- -Les manifestations respiratoires (dysnée, « blocages » respiratoires).
- Un critère fondamental est le **critère familial** avec la découverte d'autres cas, parfois incomplets sémiologiquement dans la famille.

Critères mineurs du diagnostic.

- Les troubles du sommeil
- Les troubles digestifs (constipation, ballonnement, reflux gastrique principalement).
- Les Troubles bucco-dentaires (douleurs luxations ATM, fragilité dentaire).
- Troubles vésico-sphinctériens (dysurie, urgences).
- Manifestations ORL (hyperacousie, acouphènes, hyperosmie, vertiges).
- Manifestations ophtalmologiques (fatigue visuelle, myopie)
- Manifestations respiratoires (blocages, essoufflement).
- Manifestations gynéco-obstétricales (Dysparenie, accouchements difficiles).
- Manifestations cognitives (mémoire, attention, orientation).

Reconnaître le syndrome d'Ehlers-Danlos c'est protéger cet état de fragilité de nombreux accidents iatrogènes.

L'ignorance du diagnostic nous expose à des accidents lors d'examen invasifs (coloscopie, ponction lombaire, ponction artérielle) ou de thérapeutiques à risques (chirurgie orthopédique, anticoagulants, corticothérapie, morphine...). Les erreurs diagnostiques sont fréquentes : sclérose en plaques, spondylarthrite ankylosante, polyarthrite rhumatoïde, fibromyalgie, maladie de Gougerot-Sjögren, asthme, maladie de Crohn, maladie de Willebrandt, endométrioses, arythmies... psychiatrisation. Ce qui caractérise le parcours de ces patients avant le diagnostic, c'est une longue errance diagnostique et thérapeutique de 21 ans en moyenne très péniblement vécue du fait de la non reconnaissance des symptômes par les médecins et de l'inefficacité

habituelle des traitements proposés. Cette exclusion médicale est accompagnée, dans bon nombre de cas, d'une exclusion sociale, de l'emploi en particulier.

Reconnaître le syndrome d'Ehlers-Danlos, c'est avoir la possibilité de proposer des traitements efficaces.

Des possibilités thérapeutiques adaptées au syndrome existent et ont amélioré la qualité de vie de ces personnes. Il s'agit des orthèses, notamment, de vêtements coùmpressifs adaptés, d'oxygénothérapie avec ou sans percussioinaire, du stimulateur anti douleurs transcutané, de patchs anti douleurs, de traitements symptomatiques à visée gastro-intestinale, antidystonique, (antiparkinsoniens) antalgique et antifatigue, de rééducation proprioceptive et ergonomique par la kinésithérapie, l'orthophonie, l'orthoptie, l'hypnose., d'accompagnement psychologique, ou psychopathologique, de la pratique régulière de certaines activités physisues et sportives. Un travail d'éducation préventive et thérapeutique, d'explcation et d'adaptation du milieu scolaire, professionnel,familial et, plus largement social, est essentiel pour combattre les préjugés et la stigmatisation dont ces patients sont souvent victimes.

Conclusion.

Nous sommes en face d'une large population de personnes non identifiées, fragiles, exposées à des accidents graves, coûteuses sur le plan médical du fait des multiples explorations et traitements inappropriés mis en place et sur le plan social, du fait de l'exclusion scolaire et professionnelle mais aussi des multiples situations de handicap qui pourraient être évitées et ont un coût en termes de dépendance. Le syndrome d'E'hlers-anlos apparait, aujourd'hui, comme un problème de santé publique majeur touchant tous les âges de la population et, tout particulièrement, le sexe féminin et les enfants.