

# Fiches info de l'asbl GESED

Groupe d'Entraide des Syndromes d'Ehlers-Danlos



## Problèmes articulaires et musculaires en cas de syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile

*Lies Rombaut (1), Fransiska Malfait (2)*

Ce document est la propriété de l'asbl GESED.

Toute reproduction, en tout ou partie, est soumise à l'approbation du conseil d'administration du GESED

## Problèmes articulaires et musculaires en cas de syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile

Lies Rombaut (1), Fransiska Malfait (2)

Le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) inclut un groupe de maladies génétiques touchant essentiellement les tissus conjonctifs mous. D'après les estimations, la prévalence générale se situe entre 1/5.000 et 1/10.000. Le type hypermobile (SED-TH), auparavant dénommé «type III», représente la forme la plus fréquente. Le SED-TH se caractérise essentiellement par une hypermobilité généralisée des petites et des grandes articulations, associée à des distorsions et luxations articulaires répétées, des douleurs articulaires chroniques et une peau veloutée, douce et/ou hyperextensible. Le degré d'hyperextensibilité est variable, mais s'avère en général moins prononcé que chez les personnes atteintes du syndrome de type classique. L'hypermobilité peut être estimée au moyen de l'échelle de Beighton, un système d'évaluation objectif semi-quantitatif. Un trait essentiel du type hypermobile est l'instabilité articulaire, où les troubles de la proprioception (perception de la position et du mouvement des articulations), une baisse de l'endurance de force et de la force maximale ainsi qu'une diminution du contrôle et de la coordination musculaires jouent un rôle de premier plan. Cette instabilité entraîne des problèmes graves: luxations, arthrose, tuméfaction articulaire, déformations

et, surtout, douleurs (articulaires). La chronicité de la maladie se traduit par une sensibilisation centrale. Les patients atteignent rapidement un haut niveau de fatigue résultant d'une baisse de fatigabilité musculaire. Ces deux facteurs, la douleur et la fatigue, sont des paramètres essentiels exerçant une influence majeure sur le fonctionnement quotidien du patient SED hypermobile. Une étude comparative récente a montré que l'impact global de la maladie (tant sur le plan physique que psychosocial) était significativement plus élevé chez les patients SED-TH, par rapport aux patients atteints d'arthrite rhumatoïde, et que les effets négatifs étaient analogues à ceux constatés chez les patients fibromyalgiques.

### Introduction

Le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) inclut un groupe de maladies génétiques touchant essentiellement les tissus conjonctifs mous. La prévalence générale – estimée – se situe entre 1/5.000 et 1/10.000 (1), ce qui représente de toute façon une sous-estimation, nombre de personnes atteintes de SED n'étant pas diagnostiquées en raison, d'une part, d'une méconnaissance du milieu médical et, d'autre part, du caractère parfois modéré des symptômes.

Les caractéristiques cliniques essentielles du SED incluent une augmentation de l'élasticité et de la fragilité cutanées, une hypermobilité articulaire généralisée, une tendance accrue à la formation d'ecchymoses, une fragilité générale des tissus mous (1, 2). La classification actuelle, appelée «nosologie de Villefranche», datant de 1997, inclut six sous-types qui se distinguent par le mode de transmission héréditaire, la nature et la gravité des symptômes cliniques et par le défaut génétique sous-jacent (3). Dans un certain nombre de formes de SED, il est possible d'identifier le défaut génétique sous-jacent grâce à un examen biochimique et/ou moléculaire. Il s'agit essentiellement de mutations d'un certain nombre de gènes codant pour les collagènes fibrillaires ou fibrogènes de type I, III et V et de gènes codant pour les enzymes impliquées dans la biosynthèse de ces collagènes (Tableau 1). Il existe par ailleurs d'autres «formes» de SED caractérisées par un défaut moléculaire sous-jacent inconnu. L'origine précise du type hypermobile du SED, soit de loin la forme la plus fréquente, reste à ce jour inconnue (4).

Le diagnostic de SED hypermobile est donc principalement établi sur la base d'une anamnèse familiale et d'un examen clinique approfondi.

**Tableau 1: Classification du syndrome d'Ehlers-Danlos en fonction de la nosologie de Villefranche avec schéma de transmission héréditaire, gènes et protéines responsables, caractéristiques cliniques majeures et diagnostic de laboratoire (AD: autosomique dominant; AR: autosomique récessif).**

Classique	AD	COL5A1, COL5A2, COL1A1	Collagène type V et I	Hyperextensibilité cutanée Cicatrices larges, atrophiques	Montrer/exclure haploinsuffisance COL5A1 en examinant si les deux allèles s'expriment Analyse moléculaire COL5A1 et COL5A2
				Hypermobilité articulaire	
Hypermobile	AD	Inconnue	Inconnue	Hypermobilité articulaire généralisée	Non disponible
				Implication de la peau	
Vasculaire	AD	COL3A1	Collagène type III	Peau fine, transparente	Analyse biochimique du collagène type III (SDS-PAGE) Analyse moléculaire COL3A1
				Caractéristiques faciales	
				Formation ecchymose étendue Rupture artérielle, intestinale et/ou utérine	
Cypho-scoliose	AR	PLOD-1	Lysyl-hydroxylase-1	Hypermobilité articulaire généralisée	Ratio de déoxypyridinoline liaisons croisées pyridinoline dans urine par HPLC Mesure de l'activité lysyl-hydroxylase dans culture fibroblastes Analyse moléculaire PLOD-1
				Hypotonie musculaire	
				Cyphoscoliose progressive	
				Fragilité sclérale et rupture du globe oculaire	
Arthro-chalasia	AD	COL1A1, COL1A2	Collagène type I (délétion exons 6)	Lux. hanche congénitale bilatérale Hypermobil. articul. grave et luxations récidivantes	Analyse biochimique collagène de type I (SDS-PAGE) Analyse moléculaire COL1A1 et COL1A2 (délétion exons 6)
Dermato-sparaxie	AR	ADAMTS2	Protéinase procollagène I N	Fragilité cutanée grave Formation ecchymose étendue	Analyse biochimique collagène type I (SDS-PAGE) Analyse moléculaire ADAMTS2

## Syndrome d'Ehlers-Danlos type hypermobile

Cette forme, auparavant appelée «type III», se caractérise par une hypermobilité généralisée des petites et des grandes articulations, associée à des distorsions et luxations articulaires répétées, des douleurs articulaires chroniques et une peau veloutée, douce et/ou hyperextensible. Le degré d'hyperextensibilité est variable, mais s'avère généralement moins prononcé que chez les personnes présentant un syndrome de type classique. La présence de cicatrices atrophiques, évoquant le papier à cigarette, constitue davantage un indice du type classique (3). Une proportion importante de patients examinés en rhumatologie – souvent des femmes – présentent une hypermobilité généralisée.

Nombre de discussions visent à déterminer si – et, le cas échéant, dans quelle mesure – les patients atteints de SED hypermobile se distinguent des patients présentant un syndrome d'hypermobilité (bénin).

Cette dernière pathologie est associée à la présence d'une hypermobilité articulaire généralisée et d'une douleur chronique dans différentes articulations, ainsi qu'à l'absence de symptômes cutanés (5). Cette différence s'avère toutefois peu pertinente en ce qui concerne le traitement, les symptômes cutanés modérés liés au SED hypermobile suscitant rarement des troubles importants. Si le SED hypermobile se caractérise par une hérédité autosomique dominante (1), le diagnostic est établi beaucoup plus souvent chez des femmes que chez des hommes (près de

90% des patients sont des femmes). Une explication potentielle de ce phénomène serait liée au fait que ce type suscite des symptômes plus aigus chez les femmes. La gravité et la manifestation des symptômes continuent malgré tout à varier dans une large mesure. Si les personnes atteintes de SED hypermobile ont une espérance de vie normale, cette pathologie nuit considérablement à leur qualité de vie. Leurs troubles peuvent avoir une incidence majeure sur leur activité physique ainsi que sur leur fonctionnement social et émotionnel au quotidien (6, 8). Le type hypermobile est en fait considéré comme la forme de SED la plus invalidante sur le plan du fonctionnement musculosquelettique (9), étant donné les problèmes articulaires et musculaires importants associés à cette pathologie.

## Problèmes articulaires en cas de syndrome d'Ehlers-Danlos type hypermobile

La mobilité articulaire extrême généralisée représente la manifestation clinique dominante du SED hypermobile. Cette hypermobilité, qui touche à la fois les petites et les grandes articulations, résulte d'une laxité des capsules articulaires, des ligaments et des tendons (Figure 1) et peut être estimée au moyen de l'échelle de Beighton, un système d'évaluation objectif et semi-quantitatif (10). Ce système inclut cinq tests cliniques qui mesurent l'extension des auriculaires (extension > 90° correspondant à un point de chaque côté), l'apposition des pouces (contact du pouce et de l'avant-bras correspondant à un point de chaque côté), l'hyperextension des coudes (hyperextension > 10° correspondant à un point de chaque côté), l'hyperextension des genoux (hyperextension > 10° correspondant à un point de chaque côté) et la flexibilité de la colonne vertébrale (mains à plat sur le col

équivalant à un point). Un score de cinq – ou plus – sur neuf indique une hypermobilité articulaire généralisée (Figure 2). Ces critères de classification ne peuvent toutefois être utilisés de façon rigide, l'hypermobilité dépendant de divers facteurs, dont l'âge, le sexe et l'ethnicité. En cas de SED hypermobile, l'hypermobilité articulaire se manifeste cependant dès le plus jeune âge et diminue à mesure que la personne vieillit, même si la majorité des patients restent extrêmement mobiles à un âge avancé. L'association de l'hypermobilité et d'une diminution de la proprioception (perception de la position et des mouvements des articulations) – mise en évidence chez des patients atteints de SED hypermobile par des recherches(11) – se traduit par une perte de stabilité d'une proportion très élevée d'articulations avec, à la clé, des (sub) luxations et distorsions. Les luxations récurrentes peuvent surcharger et endommager les structures articulaires (microtraumatismes) et, en conséquence, contribuer à l'instabilité articulaire. Une

instabilité de presque toutes les articulations a été rapportée dans la littérature (8, 9, 12). L'instabilité articulaire peut être assurée non seulement par le système de stabilisation passive (forme des os, fermeté des capsules, ligaments et tendons périarticulaires), mais aussi par le système de stabilisation active, soient les muscles périarticulaires (13). Les patients atteints de SED hypermobile présentent également des lacunes à cet égard (voir la section «Problèmes musculaires en cas de SED hypermobile» ci-dessous).

L'hypermobilité et l'instabilité articulaires sont susceptibles d'entraîner régulièrement des luxations et subluxations, qui peuvent le plus souvent être facilement réduites par le patient même. Les (sub)luxations les plus fréquemment rapportées concernent l'épaule, la rotule, la cheville/ le pied et la hanche (6, 9, 12). Toute luxation favorise un accroissement de l'instabilité de l'articulation, qui se remarque principalement au fait que la luxation suivante est systématiquement moins douloureuse et que l'articulation peut ensuite se déboîter – et être réduite – plus rapidement. On parle même, en fin de compte, de «luxations habituelles». Les luxations de la hanche surviennent avant tout chez des enfants et des jeunes et peuvent, lorsqu'elles coexistent avec une hypotonie musculaire primaire, se compliquer par une affection neuromusculaire. Associée à une instabilité articulaire des chevilles, des genoux et des hanches, l'hypotonie peut entraîner un ralentissement du développement moteur et des perturbations de la motricité brute et fine. Une instabilité du bassin et des problèmes de snapping hip («hanche à ressort») apparaissent régulièrement chez les jeunes adultes et les adultes (6, 8).

Figure 1: Exemple d'hypermobilité articulaire en cas de syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile.



Les luxations des petites articulations – par exemple dans la main et les doigts – sont très fréquentes et peuvent susciter des problèmes de force de préhension, qui se manifestent par une tendance à lâcher facilement les petits objets et par une incapacité d'ouvrir les petits couvercles et autres éléments similaires. Un autre aspect notable tient à l'apparition régulière de (sub) luxations temporo-mandibulaires lors d'une consultation chez un dentiste ou après avoir mordu dans un aliment dur, par exemple une pomme (14-15). Les (sub)luxations costales et vertébrales sont en revanche moins courantes, mais beaucoup plus douloureuses.

Les luxations récidivantes survenant principalement au niveau des articulations de soutien du poids, tels la hanche et le genou, peuvent être à l'origine d'une arthrose en cas de SED hypermobile. Le cartilage étant notamment constitué de fibres de collagène, lesquelles présentent des anomalies dans le cas de cette pathologie, le SED pourrait être associé à une perte de fermeté du cartilage et, en conséquence, à une sensibilité accrue à l'arthrose. La littérature fournit à cet égard peu d'informations concernant les patients atteints de SED. La tuméfaction des grandes (p. ex. le genou) et des petites (p. ex. les doigts) articulations – résultant le plus souvent d'une surcharge – est relativement peu courante et rarement considérée comme un trouble «sérieux» par le patient. L'hypermobilité articulaire extrême engendre fréquemment des déformations du pied telles que le pied plat, le pied bot varus équin, le pied bot congénital et l'hallux valgus (16) ainsi que des scolioses, surtout chez les adultes, lesquelles gagnent en rigidité avec l'âge et s'avèrent de plus en plus difficiles à corriger. Les patients avec SED hypermobile souffrent très souvent et précocement de douleurs

musculosquelettiques chroniques étendues, qui semblent s'intensifier avec l'âge (17, 19). Les douleurs articulaires représentent le trouble le plus sérieux et le plus courant chez de nombreux patients, principalement au niveau des extrémités (épaule, genou, hanche, cheville, pied et doigts), de la nuque et du dos (7, 18, 20, 21). Des points de pression peuvent parfois apparaître. Les douleurs articulaires peuvent résulter de (sub)luxations fréquentes et de lésions répétées des parties molles. La douleur ne semble pas purement périphérique, la chronicité entraînant selon toute probabilité une sensibilisation centrale. Les céphalées sont moins répandues (7, 20). Différentes études indiquent que des patients atteints de SED hypermobile font état d'une intensité douloureuse moyenne de 4-5 sur 10 sur l'échelle VAS, un résultat qui souligne l'existence – dans une large mesure – d'une douleur journalière (18, 21). La douleur apparaît très difficile à maîtriser et peut varier d'un jour à l'autre, mais reste toujours présente à un certain degré (18). Dans certains cas, son impact est tel que les activités quotidiennes s'en ressentent considérablement (8, 18, 19).

## Problèmes musculaires en cas de SED hypermobile

Même s'ils ne sont pas décrits dans les critères diagnostiques de Villefranche relatifs au SED hypermobile, les problèmes musculaires constituent un trouble fréquemment associé à cette pathologie. La faiblesse musculaire, au niveau des extrémités supérieures et inférieures, survient chez la majorité des patients et semble plus importante dans les groupes de muscles proximaux et axiaux tels que les quadriceps, les ischio-jambiers, les muscles fléchisseurs de la hanche et les muscles du cou et du tronc (22-24). Une explication généralement admise en ce qui concerne la faiblesse musculaire en cas de SED hypermobile tient au fait que l'hyperextensibilité des tendons entraînerait une diminution de la transmission de force myotendineuse avec, à la clé, une perte de force musculaire. Des recherches récentes (22-23) suggèrent cependant un rôle pathophysiologique du tissu conjonctif extracellulaire du muscle même, au niveau de l'endomysium, du périnysium et de l'épimysium musculaires.

Les anomalies observées dans le collagène – modification de la composition et perte de densité des fibrilles – entraînent une diminution de la résistance à la traction du tissu conjonctif dans le muscle et peuvent en conséquence influencer la fonction musculaire via une dysfonction myofasciale (transmission de force), ce qui peut entraver la production de force musculaire. Cette faiblesse musculaire pourrait aussi résulter de modifications de la conduction nerveuse (polyneuropathie) et de dysfonctionnements mitochondriaux. Enfin, l'inhibition réflexe des muscles suscitée par la douleur joue potentiellement un rôle à cet égard. Il se produit non seulement une diminution de la force musculaire, mais aussi – très fréquemment – une baisse de l'endurance de force (24).

Figure 2: Echelle de neuf points de Beighton pour le dépistage d'une hypermobilité générale.



En conséquence, de nombreux patients atteints de SED hypermobile présentent rapidement une fatigue musculaire qui entrave considérablement leurs capacités fonctionnelles. Une proportion importante de patients ne sont pas en mesure de marcher sur de longues distances, de monter des escaliers ou d'effectuer des tâches ménagères contraignantes telles que le nettoyage ou le passage de l'aspirateur. Une fatigue musculaire disproportionnée par rapport à l'activité musculaire survient très rapidement. Le temps de récupération est également anormalement long. Outre une faiblesse et une fatigue musculaires, les patients avec SED hypermobile souffrent parfois de troubles du contrôle et de la coordination musculaires. Autant les adultes que les enfants chutent plus souvent et heurtent régulièrement des objets (25), ce qui augmente davantage encore le risque de bleus et de cicatrices. Un dépôt d'hémosidérine sur les zones de trauma répété, comme par exemple les genoux, peut provoquer à la longue une coloration sombre et peu esthétique de la peau. Ces zones peuvent aussi présenter des microlésions telles que des pseudotumeurs molluscoïdes (nodules mous résultant d'une accumulation de tissu conjonctif, principalement au niveau de cicatrices sur des points de pression, comme les coudes ou les genoux) et des sphéroïdes sous-cutanés (petits nodules durs présents dans l'hypoderme, sur des saillies osseuses des mains et des jambes, et qui peuvent se calcifier et apparaître sur les images radiographiques). La marche peut aussi être entravée. Un nombre relativement élevé de patients adultes indiquent que l'exécution de tâches assez simples, telles que le fait de marcher et de tenir simultanément quelque chose en main, requiert un haut niveau de concentration (25). Une perte de contrôle et de coordination musculaires peut par ailleurs

être due à une hypotonie musculaire primaire. Cela se manifeste souvent chez des enfants atteints de SED, qui sont régulièrement considérés comme «maladroits» ou «empotés». Comme mentionné plus haut, une hypotonie associée à une instabilité articulaire peut entraîner un ralentissement du développement moteur et des perturbations de la motricité brute et fine chez l'enfant. Les douleurs musculaires constituent un autre trouble couramment signalé par les patients atteints de SED hypermobile (7, 8, 18, 21, 23). Les douleurs musculaires ne sont pas nécessairement associées à un effort et ne sont pas localisées dans une zone précise. La douleur au niveau des bras et des jambes est cependant la plus souvent rapportée. Des recherches indiquent que 60% environ des patients avec SED hypermobile souffrent régulièrement de crampes (7, 8, 12, 21), lesquelles surviennent généralement dans les membres inférieurs, et ce tant la nuit que pendant la journée. La mesure dans laquelle ces crampes résultent exclusivement de la charge musculaire limitée n'a pas à ce jour été établie avec certitude. Ces affaiblissements se traduisent par une fréquence des ruptures de tendons et de muscles, généralement au niveau des quadriceps, des ischio-jambiers, des muscles soléaires et des petits muscles intercostaux. Impact des problèmes articulaires et musculaires sur la vie quotidienne Des recherches indiquent que les patients avec SED hypermobile font état d'un nombre moyen de quatre à sept troubles (7, 22) (page 1-13), de nature musculosquelettique ou non. Un élément important tient à l'omniprésence de ces douleurs et problèmes articulaires et musculaires. Les douleurs articulaires sont considérées comme le trouble le plus grave et le plus fréquent, avant les luxations articulaires et, en troisième lieu,

les dysfonctionnements musculaires (7, 8). Ces troubles peuvent avoir une incidence énorme sur la vie quotidienne du patient et se solder par une limitation des activités physiques et des contacts sociaux, des problèmes de sommeil et l'abandon d'une activité professionnelle (6-8). Ces facteurs, qui se conjuguent souvent à une incompréhension du monde médical, sont générateurs de frustration, d'angoisse, de colère et de dépression chez le patient (26-28). Une étude comparative récente indique même que l'impact global de cette maladie (sur le plan physique et psychosocial) est considérablement plus élevé chez les patients atteints de SED hypermobile que chez les patients souffrant d'arthrite rhumatoïde et que les effets négatifs sont analogues à ceux enregistrés chez les patients fibromyalgiques (8).

## Conclusion

Cet article tente de dresser un tableau clair de la symptomatologie – en particulier des problèmes articulaires et musculaires – des patients atteints de SED hypermobile. L'hypermobilité et l'instabilité articulaires généralisées avec (sub)luxations répétées et douleurs articulaires importantes constituent les symptômes articulaires majeurs. La faiblesse et la fatigue musculaires, l'hypotonie, les douleurs musculaires et les crampes représentent les symptômes musculaires principaux. Ces problèmes musculosquelettiques peuvent avoir un impact majeur sur le fonctionnement physique, social et émotionnel du patient et nuire à sa qualité de vie.

*Note : Les chiffres entre parenthèses font référence à des publications dont vous trouverez la liste exhaustive sur notre site internet.*