

Le Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire (SEDv)

Jérôme Perdu; Pierre Boutouyrie ; Khadija Lahlou-Laforêt ; Philippe Khau Van Kien ; Nicolas Denarié ; Elie Mousseaux ; Marc Sapoval ; Pierre Julia ; Frank Zinzindohoué ; Philippe Touraine ; Yves Dumez ; Denis Trystram ; Catherine Vignal-Clermont ; A n n e - P a u l e Gimenez-Roqueplo ; Xavier Jeunemaitre ; Jean-Noël Fiessinger.

Centre national de référence des maladies vasculaires rares Groupe multidisciplinaire de prise en charge du Syndrome d'Ehlers-Danlos **Hôpital européen G. Pompidou, 20 rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15.** Tél. : 01 56 09 37 15 - Fax : 01 56 09 38 84

<http://www.maladiesvasculairesrares.fr>

[E-mail : contact@maladiesvasculairesrares.fr](mailto:contact@maladiesvasculairesrares.fr)

Résumé des Points essentiels

Le Syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) vasculaire est une maladie génétique rare de transmission autosomique dominante. Il se distingue des autres formes de SED par un morphotype acrogérique inconstant et par la survenue de complications vasculaires, digestives et obstétricales.

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, d'examen d'imagerie non invasive et sur l'identification d'une mutation du gène *COL3A1* qui, à elle seule, apporte la certitude du diagnostic, mais dont le rendement de détection ne dépasse pas 61 %.

En présence de deux critères diagnostiques majeurs, un test génétique doit être proposé, réalisé et son résultat rendu dans le cadre d'un groupe multidisciplinaire.

En application du principe de précaution, des mesures

préventives doivent être impérativement mises en œuvre dès le diagnostic suspecté. Toute ponction artérielle, intervention chirurgicale, endoscopie digestive ou utérine doit être proscrite sauf urgence vitale. Les efforts à glotte fermée et toutes autres situations ou médicaments susceptibles d'élever la pression artérielle doivent être évités. Le mode de contraception doit être discuté afin d'éviter la survenue d'une grossesse pendant la période diagnostique.

Les lésions artérielles évocatrices de la maladie sont les anévrysmes disséquants des carotides internes sus-bulbaires, des iliaques et des branches viscérales de l'aorte dans leur portion proximale, les anévrysmes fusiformes de l'artère splénique et les fistules carotidocaverneuses directes non traumatiques de survenue précoce. Une varicose juvénile, une péritonite spontanée ou des lésions périnéales inhabituellement importantes après un accouchement doivent également attirer l'attention du clinicien.

La prise en charge psychologique des patients et de leurs proches est essentielle tant pour les aider à vivre avec leur maladie que pour aborder avec eux la problématique de l'information et du dépistage des enfants.

Le pronostic du syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire est sombre mais il existe une grande variabilité interindividuelle et l'espérance de vie des patients suivis est meilleure. La prise en charge par une équipe multidisciplinaire expérimentée, la mise en œuvre de mesures drastiques de prévention et peut-être, selon les résultats de l'étude BBEST, la prescription de β -bloquants devrait permettre de réduire le risque de complications et d'espérer ainsi dans un avenir proche une réelle amélioration du pronostic. Les Syndromes d'Ehlers-Danlos constituent une famille hétérogène de plusieurs maladies génétiques du tissu conjonctif ayant en commun une hyperextensibilité cutanée, une hyperlaxité articulaire et une fragilité tissulaire. La forme vasculaire de syndrome d'Ehlers-Danlos (OMIM 13 050) est la plus sévère, car elle est la seule à voir survenir des complications artérielles et des ruptures d'organes qui en font une affection de pronostic sombre pour

laquelle un diagnostic précoce et une enquête familiale exhaustive sont particulièrement importants.

Aspects génétiques et physiopathologiques

La prévalence du SEDv est inconnue et se situe probablement aux alentours de 1/150 000. La maladie ségrège dans les familles selon un mode autosomique dominant. Comme cela est habituel dans les pathologies à forte létalité, le taux de néomutation y est élevé.

La maladie est liée à des mutations du gène *COL3A1* codant pour la chaîne pro- α (1) du collagène de type III, constituant essentiel de la paroi des vaisseaux, de la peau, des capsules articulaires, de l'utérus et du tractus gastro-intestinal en particulier du côlon. L'extrême fragilité des vaisseaux et la friabilité tissulaire expliquent le type de complications rencontrées au cours de l'affection.

Le procollagène de type III est un collagène fibrillaire formé d'un homotrimère de chaîne pro- α 1(III) comportant un domaine en triple hélice et des domaines globulaires C et T terminaux. La stabilité de la triple hélice est étroitement liée à la conservation de sa structure primaire répétitive constituée de triplets d'acides aminés, le premier étant invariablement une glycine. L'étude de sa forme génomique est complexe et la recherche de mutation est actuellement réalisée sur l'ADN complémentaire issu des fibroblastes du patient après mise en culture d'explants cutanés. Cette technique impose un délai de 3 à 6 mois avant de pouvoir rendre un résultat.

Il n'existe pas de points chauds de mutation et chaque famille possède sa propre mutation (mutation privée). Deux grands types de mutations sont décrits : des mutations ponctuelles faux-sens entraînant la substitution d'un résidu glycine du domaine de la triple hélice induisant des anomalies qualitatives sévères du collagène III et des mutations tronquantes (mutation ponctuelle non-sens, mutation des sites d'épissage, délétion/insertion, perte allélique) aboutissant à un défaut

quantitatif prédominant de collagène III. Ce dernier type de mutation est suspecté devant la présence d'une double-bande sur un amplicon donné, permettant alors de cibler le génotypage. Aucune corrélation entre génotype et phénotype ne ressort de la plus grande série publiée à ce jour portant sur 135 patients.

Diagnostic

Le diagnostic de présomption du SEDv repose sur des critères cliniques consensuels mais n'ayant pas fait l'objet d'une validation formelle. Seule la mise en évidence d'une mutation pathogène non ambiguë du gène *COL3A1* apporte la certitude du diagnostic. L'examen anatomopathologique de la peau n'a pas de place dans la stratégie diagnostique de la maladie.

Lorsqu'il existe une forte suspicion clinique de la maladie, un test génétique doit être proposé au patient et réalisé dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire spécialisée réunissant clinicien, généticien et psychiatre. Sont expliqués au patient les intérêts diagnostiques, thérapeutiques et préventifs du test tout en anticipant le résultat et en abordant avec lui les éventuelles conséquences psychologiques de la certitude diagnostique en cas de positivité du test et de l'éventuelle incertitude supplémentaire en cas de négativité (rendement de 59 % dans notre série personnelle, 61 % chez Pepin *et al.*[6]).

Lorsque la probabilité clinique est forte, il faut expliquer au patient pourquoi un résultat négatif ne remettrait pas nécessairement en cause le diagnostic et que des mesures prophylactiques doivent être immédiatement mises en œuvre suivant le principe de précaution. Un document reprenant les mesures de prévention et mentionnant les coordonnées de l'équipe référente doit être remis. Cette période d'incertitude diagnostique impose un soutien psychologique étroit de la part de l'équipe médicale. Il paraît essentiel par ailleurs dès ce stade de rester ouvert à une discussion critique des données que les patients peuvent être amenés à collecter sur la

maladie.

In fine, lorsque le test génétique est négatif, le diagnostic peut être retenu après l'analyse critique collégiale des éléments cliniques et des examens d'imagerie non invasive, de grande valeur en cas d'atteinte des artères de moyen calibre. L'étude de l'épaisseur de la paroi de la carotide commune et de sa distensibilité par *echotracking* de haute résolution représentera très probablement dans un avenir proche un outil diagnostique précieux dans le SEDv. Par ailleurs, le rendement, l'accessibilité et la rapidité de la détection des mutations de *COL3A1* devraient s'améliorer dans les années à venir grâce à de nouvelles techniques en cours de validation par notre équipe.

Deux formes sont classiquement distinguées : la forme ecchymotique ; la forme acrogérique caractérisée par un morphotype facial particulier et un aspect de vieillissement prématuré des extrémités.

Contrairement à ce que l'on rencontre dans les autres formes de SED, l'hyperextensibilité cutanée est minime ou absente dans la forme vasculaire et l'hyperlaxité articulaire se limite en général aux petites articulations

Morphotype facial

Dans la forme acrogérique typique de SEDv, le nez est étroit et pincé, les lèvres horizontales et peu ourlées. Les pommettes saillent sous une peau rétractée donnant un aspect creux aux joues. Les lobules des oreilles sont volontiers hypoplasiques et les yeux apparaissent globuleux et enfoncés par atrophie du tissu adipeux sous-cutané péri-orbitaire. L'ensemble de ces éléments définit le "visage de madone" au regard sérieux et fragile, particulièrement typique à l'adolescence.

Signes cutanés

La peau est pâle, parfois veloutée au toucher. Fine, elle laisse transparaître le lacis veineux sous-cutané sur la partie antérieure du thorax, l'abdomen et la racine des membres. Sa fragilité (dermatorrhexie) s'exprime par la constitution d'hématomes, spontanément ou pour des traumatismes minimes, en l'absence d'anomalie de l'hémostase. À l'âge pédiatrique, le diagnostic de syndrome de Silverman est parfois porté à tort. La cicatrisation est retardée et les cicatrices prennent parfois un aspect atrophique ou chéloïde et souvent papyracé (en parchemin fripé) sur les points de frottement (coudes, genoux).

Leur élargissement avec le temps est habituel. L'hyperextensibilité cutanée, au mieux explorée sur les faces d'extension des coudes, le thorax antérieur et le dos des mains, est le plus souvent minime. La peau des extrémités est également fine et rétractée sur les tendons donnant aux mains et aux pieds un aspect décharné, prématurément vieilli appelé acrogérie. Cette impression de cachexie est accentuée par l'atrophie de la graisse sous-cutanée des membres. Les extrémités sont souvent le siège d'ecchymoses qui laissent des macules pigmentées par les dépôts d'hémosidérine. L'absence de frein labial inférieur et lingual a été publiée mais nous semble plus volontiers associée aux formes non vasculaires de syndrome d'Ehlers-Danlos.

Signes articulaires

La notion d'une luxation congénitale de hanche, d'un pied-bot en varus équin ou simplement d'un pied creux à l'examen a valeur de signe mineur. L'hyperlaxité articulaire est habituellement discrète et prédomine sur les petites articulations particulièrement en extension des articulations métacarpophalangiennes des doigts. Cependant, des entorses et/ou luxations répétées des épaules, des rotules et des chevilles sont parfois au premier plan. Une hyperlaxité en flexion du rachis ou une attitude scoliotique sont possibles. L'arthrose précoce (particulièrement la rhizarthrose) liée à l'hypermobilité est source de douleur et d'une raideur articulaire qui peut masquer les signes cliniques. Les tendinites

achilléennes sont particulièrement fréquentes et présentent un risque de rupture.

Complications viscérales

L'âge moyen de survenue de la première complication majeure est de 23,5 ans. L'enfance est habituellement épargnée. La première complication est dans 46 % des cas une complication artérielle, dans 19 % une perforation intestinale et dans 5 % des cas une rupture d'organe plein (rein, foie ou rate). Chaque complication est grevée d'une mortalité de 12 %. Trente-huit pour cent des patients ayant survécu à une première complication ont un deuxième épisode majeur sans que le type du premier épisode ne semble influencer sur la nature du deuxième. La mortalité globale des complications vasculaires a été diversement évaluée selon les séries chirurgicales et s'échelonne de 30 à 63 %. La mortalité préopératoire serait d'environ 44 %

Complications artérielles

Les complications artérielles sont volontiers spontanées au cours du SEDv mais peuvent survenir après un traumatisme (12,5 % chez Oderich ou une ponction artérielle. Les dissections et anévrysmes disséquants représentent 66 % des complications vasculaires, les ruptures artérielles 64 %, les fistules artérioveineuses 15 % et les anévrysmes fusiformes 14 %. Ruptures et dissections surviennent plus fréquemment sur une artère de calibre conservé que sur une artère anévrysmale. Des lésions ont été décrites sur l'ensemble de l'arbre artériel mais les artères de moyen calibre sont préférentiellement concernées et des arguments mécaniques expliquent cette prédominance.

Phénotype artériel

Un récent travail de notre groupe utilisant des techniques d'*echotracking* de haute résolution a permis de définir un phénotype artériel particulier par la finesse et l'hyperélasticité

des artères de moyen calibre, suggérant un remodelage hypotrophique de leur paroi. Ces données ont fourni un rationnel à l'utilisation thérapeutique de molécules susceptibles de diminuer la contrainte mécanique exercée sur la paroi artérielle (β -bloquants vasodilatateurs agissant sur la diminution de l'intensité de l'onde de réflexion et donc de la pression pulsée). L'étude BBEST (*Beta-Blockers in vascular Ehlers-danlos Study*, PHRC 2001) teste actuellement l'efficacité du céliprolol en prévention primaire des complications du SEDv.

Situations évocatrices du SEDv

Toute fistule carotidocaverneuse directe non traumatique chez un sujet jeune doit faire évoquer le diagnostic de SEDv. Cette complication devrait tout prochainement devenir un critère diagnostique majeur. Les lésions artérielles devant faire évoquer un SEDv sont les anévrysmes disséquants des carotides internes sus-bulbaires, des iliaques (externes plus que primitives) et des branches digestives de l'aorte dans leur portion proximale. Dans notre expérience, les anévrysmes disséquants dans ces localisations, souvent de découverte fortuite, ont le plus souvent une évolution subaiguë ou chronique vers la calcification pariétale et se compliquent peu de rupture.

L'artère splénique est plus volontiers le siège d'anévrysmes fusiformes et sa rupture spontanée est un mode fréquent de révélation de la maladie. Les patients atteints de SEDv ont une pression artérielle habituellement basse ($\approx 100/60$ mmHg), ce qui est en accord avec les données mécaniques artérielles connues, et la constatation d'une élévation relative de la pression artérielle ($>135/85$ mmHg) doit impérativement faire rechercher des anévrysmes disséquants des artères rénales tronculaires et des infarctus rénaux. L'atteinte aortique n'est pas rare, mais si l'association ectasie de l'aorte ascendante – insuffisance aortique a été décrite, elle est peu évocatrice de SEDv. La maladie annulo-ectasique reste l'apanage de la maladie de Marfan et ses syndromes apparentés.

Enfin, et c'est le point le plus important, les explorations vasculaires sont source d'une iatrogénie extrême. En effet, les complications de l'artériographie (dissection, hématome, rupture, faux anévrisme au point de ponction et rupture artérielle à distance du point de ponction) ont une morbidité variant de 17 à 67 % et une mortalité située entre 6 et 20 % selon les séries, ce qui implique la proscription de toute ponction artérielle en dehors de situation d'urgence vitale ou de geste endovasculaire indispensable.

Traitement des complications artérielles

En dehors des situations d'urgence vitale, le traitement conservateur est toujours privilégié en première intention. Il est symptomatique en cas d'hématome ou de faux anévrisme, associant repos au lit, antalgiques, compression locale, transfusion et desmopressine pour certains auteurs. L'anticoagulation dans les dissections artérielles fait recourir à l'héparine non fractionnée à la seringue électrique, l'héparinémie étant très étroitement surveillée.

Les indications du traitement endovasculaire sont l'embolisation sélective d'une artère dans un but d'hémostase et l'occlusion de fistules artérioveineuses en particulier carotidocaverneuses. Les risques sont liés à la ponction artérielle mais également au traumatisme artériel causé par le guide lors du cathétérisme malgré l'utilisation de guides et de techniques de scopie évoluées (*roadmapping*). Des cathéters fins et souples doivent être préférés en prenant garde à injecter le produit de contraste à faible pression. L'utilisation d'endoprothèses couvertes est utile à l'exclusion de faux anévrysmes et de fistules artérioveineuses mais présente un risque d'échec par constitution d'un anévrisme circulant périprothétique ou de complication locale lorsque se développe un faux anévrisme par dissection au site d'implantation du stent. Un *stand-by* chirurgical et une surveillance prolongée en réanimation sont indispensables pendant et au décours d'un

geste endovasculaire.

La friabilité des vaisseaux fait souvent de l'option chirurgicale le dernier recours. La mortalité opératoire a été évaluée à 19 %, à 44 % en cas d'hémorragie peropératoire et à près de 100 % en cas de lésion aortique. Les difficultés concernent le clampage, l'hémostase et les sutures des vaisseaux et de la paroi. Le risque élevé de section artérielle par le clamp a fait proposer l'utilisation de ballons aortiques intraluminaux à basse pression, de clamps protégés ou de garrots élastiques pour les extrémités. La majorité des auteurs privilégie les ligatures simples (utilisant des clips plutôt que des fils) et n'envisage de pontage ou de chirurgie reconstructrice qu'en situation de sauvetage de membre. Cette attitude est associée à une mortalité significativement plus faible.

Ainsi un geste chirurgical vasculaire simple doit être privilégié au prix parfois du sacrifice d'un rein ou de la rate. **Les pontages veineux sont proscrits.** Les anastomoses sont au mieux réalisées sans tension, à points séparés horizontaux, renforcés par des *pledgets*. La plupart des auteurs proposent de les protéger par un patch ou une *cuff* en Dacron ou en PTFE afin de mieux répartir la contrainte mécanique. La suture du plan cutané est réalisée à points séparés de fil non résorbable laissés en place de manière prolongée, les berges étant rapprochées par des adhésifs.

Complications veineuses

Les varices d'apparition précoce sont fréquentes au cours du SEDv. L'éveinage de la grande saphène est classiquement contre-indiqué en raison du risque de déchirure de la veine fémorale commune lors de la traction sur la crosse de la saphène interne.

Complications digestives

Les ruptures spontanées digestives concernent en premier lieu le côlon sigmoïde (80 %) du fait des contraintes mécaniques induites par une hyperpression lors du passage des selles au

travers de la charnière rectosigmoïdienne. Les ruptures grêliques et gastriques sont rares. Le chirurgien est confronté à des difficultés extrêmes tant les tissus sont fragiles, décrits comme du buvard ou du papier à cigarette mouillé.

Une colostomie initiale selon Hartmann est le plus souvent réalisée devant ce contexte de péritonite stercorale. D'emblée pour certains ou dans les formes récidivantes (plus de 50 % des cas) pour d'autres, une colectomie totale peut être secondairement proposée avec remise en continuité par anastomose iléorectale si la longueur du moignon rectal l'autorise. Cette stratégie limiterait le risque de certaines complications immédiates (lâchage de suture, fuite anastomotique, fistules digestives, cutanées ou vasculaires, hémorragies intra-abdominales) dont la mortalité est élevée (66 %).

Les hernies inguinales, ombilicales, hiatales, diaphragmatiques et de la ligne blanche sont fréquentes. La mise en place systématique d'une plaque est justifiée lors de la cure des hernies pariétales. La prévalence de la diverticulose sigmoïdienne semble particulièrement élevée chez ces malades souffrant très fréquemment de constipation et ballonnement. De rares cas de rupture spontanée du foie et de la rate ont été décrits.

Il faut souligner qu'un abdomen aigu chez un patient atteint de SEDv peut correspondre tout aussi bien à une perforation digestive qu'à une dissection artérielle et justifie la réalisation systématique d'une angiotomodensitométrie abdominale (une ordonnance détaillée doit pour cela être remise à chaque patient).

Complications obstétricales

La grossesse est une situation à risque au cours du SEDv. La mortalité maternelle peut être estimée à 11,5 % en rapport avec une rupture utérine ou une rupture vasculaire lors du travail, de l'accouchement ou du post-partum immédiat ou tardif. Certaines séries rapportent des chiffres beaucoup plus

pessimistes.

Pour certains, les fausses couches, les ruptures prématurées des membranes, les naissances prématurées, l'hypotrophie et l'hypotonie fœtale seraient plus fréquentes au cours de l'ensemble des formes de SED. Peu de données spécifiques à la forme vasculaire sont en réalité disponibles.

Ces grossesses à haut risque doivent être suivies étroitement dans un centre spécialisé et les conditions de l'accouchement planifiées. Le repos au lit strict a été conseillé dès la 32^e semaine. L'hospitalisation pour réalisation d'une césarienne précoce doit de toute façon être discutée.

En effet, une césarienne avant le début du travail limite les variations de pression artérielle et de débit cardiaque qui favorisent les ruptures artérielles, et permet d'éviter les complications utérines et périnéales. Lorsqu'un accouchement par voie basse est préféré, l'utilisation des forceps est évitée et des mesures préventives de renforcement périnéal doivent être systématiquement mises en œuvre. La prescription de β -bloquants est logique afin de limiter la contrainte mécanique sur les artères lors du travail et des efforts d'expulsion. Le type d'anesthésie doit également être discuté. La constitution de microdissections artérielles pendant le travail explique probablement les diverses complications vasculaires dramatiques décrites dans le post-partum tardif (J15) qui imposent une surveillance étroite prolongée en hospitalisation.

Même si les ruptures ne surviennent classiquement que sur un utérus gravide, des observations personnelles nous laissent penser que les hystéroscopies présentent un risque et que la contraception par stérilet doit être déconseillée.

Complications respiratoires

Pneumothorax et pneumomédiastin spontanés sont décrits dans le SEDv. Le syndrome d'apnées du sommeil serait également plus fréquent en rapport avec une

trachéobronchomalacie. Le risque de pneumothorax et d'hypertension artérielle qui lui est associé en impose le dépistage et le traitement le cas échéant. La fragilité trachéobronchique rend la réalisation des fibroscopies bronchiques très délicate et contre-indique les bronchoscopies.

Aspects psychologiques

Du fait de la rareté de l'affection, l'errance diagnostique initiale est source de souffrance et d'incompréhension. L'annonce du diagnostic peut être associée au soulagement d'enfin nommer une maladie dont le patient se savait porteur mais impose également de faire face à un pronostic vital sombre et à la problématique d'une maladie génétique à transmission dominante avec ses interrogations sur l'atteinte des enfants et les décès prématurés, parfois restés inexplicables, d'ascendants. L'annonce du diagnostic s'accompagne d'un certain nombre de recommandations pouvant être très effrayantes.

C'est pourquoi il nous semble important de prendre le temps permettant au patient de ne pas être débordé par ces informations et de mettre en place des stratégies de défense contre l'angoisse. Les mesures préventives doivent ainsi être pondérées et s'appuyer sur des exemples simples de la vie quotidienne pour éviter, par exemple, que des mamans n'osent plus porter leurs enfants. Chez la femme, les risques liés à la grossesse elle-même viennent s'ajouter au risque de transmission (50 % pour chaque enfant) menant parfois à un deuil très brutal de la maternité.

La prise en charge psychologique et psychiatrique spécifique est le plus souvent ciblée sur la difficulté pour le patient de se savoir atteint d'une pathologie grave et de se sentir en situation de danger permanent (effet "épée de Damoclès"), sur le sentiment de culpabilité d'avoir transmis la maladie à ses enfants et même parfois celui d'être indemne de la maladie familiale. Enfin, comme cela a déjà été montré pour les cardiopathies ischémiques, l'hypothèse du rôle joué par certaines variables psychologiques, comme l'anxiété ou la dépression, dans la survenue de complications est

actuellement évoquée.

Évolution et pronostic

Le SEDv est généralement une maladie de pronostic sombre puisque l'on considère que la moitié des patients sont morts entre 48 et 54 ans. Le décès du patient est lié dans 78,5 % des cas à une rupture artérielle, dans 7,5 % des cas à une perforation intestinale et dans 10 % des cas à une rupture utérine, cardiaque ou hépato-splénique. Cependant le SEDv présente une extrême variabilité tant dans la fréquence des complications engageant le pronostic vital que dans l'âge de leur survenue. Si chaque famille possède sa mutation privée, elle présente également son mode évolutif particulier (hétérogénéité interfamiliale) et l'histoire de chacun des sujets atteints d'une même fratrie est parfois différente, traduisant une expressivité variable (hétérogénéité intrafamiliale).

Ainsi ont été décrites des formes associées à une plus grande longévité et à peu de complications obstétricales. L'âge du décès dans la série de Pepin s'étendait de 6 à 73 ans (ce qui suggère que le diagnostic doit pouvoir être évoqué chez un sujet de plus de 40 ans, même si à cet âge 8 patients sur 10 ont déjà eu une complication). Un des apports majeurs de cette étude a été de montrer que le pronostic des patients était meilleur que celui des apparentés atteints, ce qui plaide pour un suivi étroit des patients au sein d'équipes multidisciplinaires ayant concentré l'expérience de la prise en charge d'une pathologie considérée jusqu'il y a peu avec fatalisme.

Bilan lésionnel initial

L'évaluation initiale comprend l'étude des portions distales des artères des membres et des troncs supra-aortiques en échographie Doppler par un opérateur familier de la pathologie, une étude de l'appareil valvulaire par échographie cardiaque et l'étude par angiotomodensitométrie de l'aorte thoracoabdominale et de ses branches à destinée viscérale. L'injection de produit de contraste étant nécessaire, la ponction

veineuse doit être prudente et la vitesse des injecteurs automatiques diminuée au minimum conservant la synchronisation entre bolus et acquisition des images. La surveillance des lésions est réalisée à 3, 6, 12 mois puis tous les ans si les lésions restent stables. La réalisation systématique d'une angio-IRM cérébrale n'est pas recommandée.

Prévention

Les mesures prophylactiques, essentielles, doivent être expliquées au patient et détaillées dans un document qui mentionne les coordonnées de l'équipe référente. Le passeport édité par l'AFSED a le mérite d'avoir un caractère officiel et de comporter une traduction de ces conseils en 6 langues. Artériographie et gazométrie artérielle sont proscrites sauf urgence vitale. Les injections intramusculaires sont également contre-indiquées de même que la mise en place de cathéters veineux centraux sous-claviers. En cas de nécessité chez ces patients au capital veineux périphérique limité et fragile, la veine fémorale commune puis la jugulaire interne sont privilégiées et le cathéter est mis en place sous contrôle échographique pour s'affranchir du risque de ponction artérielle accidentelle.

Un parfait contrôle de la pression artérielle est indispensable (évacuation des médicaments vasopresseurs, des efforts à glotte fermée). À ce titre, l'adaptation du poste de travail ou le reclassement professionnel sont parfois nécessaires. Un traitement antihypertenseur est légitime lorsqu'existent des lésions artérielles, l'objectif étant le niveau de pression artérielle le plus bas toléré par le patient. Les activités sportives entraînant un stress mécanique en flexion des artères iliaques externes (vélo, ski de fond) doivent être contre-indiquées en cas de lésion iliaque avérée. La pratique de la plongée sous-marine est proscrite en raison du risque de pneumothorax.

La prévention des complications digestives est assurée par le maintien d'un transit régulier s'aidant au besoin d'un laxatif

doux. Le polyéthylène glycol est préféré au lactulose qui majore un ballonnement déjà très fréquent. La prise de température rectale et la réalisation de coloscopie ou de lavement sont contre-indiquées sauf en cas de nécessité incontournable auquel cas le geste est effectué par un opérateur prévenu dans des conditions anesthésiques optimales. Les gestes endo-utérins indispensables doivent être réalisés en connaissance de la friabilité de l'endomètre. Le mode de contraception doit être discuté d'emblée en raison des risques maternels liés à la grossesse. La pose d'un stérilet nous semble devoir être déconseillée.

Les complications possibles d'une anesthésie générale sont les plaies de la filière orotrachéale, les pneumothorax en cas de ventilation en pression positive et les ruptures artérielles liées à la poussée tensionnelle contemporaine de l'intubation, de l'induction ou des frissons du réveil. Ces complications doivent être connues et prévenues quand cela est possible par une ventilation au masque (ou au masque laryngé) et par la mise préventive systématique sous β -bloquants en cas de chirurgie programmée.

Conseil génétique

Lors du rendu du résultat du test génétique, le mode de transmission autosomique dominant est réexpliqué et le problème du dépistage de la maladie chez les enfants est abordé. Nous ne l'excluons jamais *a priori* mais compte tenu de la rareté des complications à l'âge pédiatrique, le bénéfice direct pour l'enfant est discutable et nous nous en tenons volontiers, en accord avec les parents, à une attitude de précaution de principe en cas d'intervention chirurgicale et à la limitation raisonnée de certaines pratiques sportives. La problématique pratique du dépistage des apparentés est évidemment bien différente lorsque la mutation de *COL3A1* n'a pas été mise en évidence chez le patient index. De manière systématique, les patients sont revus à distance du rendu du résultat du test par le psychiatre de notre équipe. Le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire supposent l'identification préalable de la mutation causale chez l'un des

2 parents et la mise au point d'une méthode de détection de la mutation applicable aux prélèvements fœtaux ou unicellulaires. Par ailleurs, les techniques de prélèvement trophoblastique ne sont pas dénuées de risque chez les patientes atteintes de SEDv.

Traitement médicamenteux

La prescription de vitamine C a été proposée avec pour seul rationnel sa capacité à augmenter la synthèse et l'excrétion de collagène par les fibroblastes dermiques *in vitro* dans un milieu contenant une concentration suprathérapeutique d'acide ascorbique.

L'étude BBEST évalue l'effet du celiprolol en prévention des complications du SEDv. Cependant, même si comme beaucoup l'espèrent, l'étude BBEST montre un effet bénéfique du céliprolol sur la morbimortalité, il serait illusoire de penser que ce seul traitement pourrait mettre immédiatement les patients à l'abri de toute complication.

Traitement étiologique

Une publication récente a montré la faisabilité *in vitro* d'une thérapie cellulaire restaurant la synthèse de collagène III dans des fibroblastes de patients. Ces résultats préliminaires sont encourageants mais reste à savoir comment délivrer les transgènes aux tissus cibles et en particulier à l'ensemble de l'arbre artériel. **Conflits d'intérêts** : aucun

Références :

[1] Beighton P, De Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R *et al.* The Ehlers-Danlos syndrome. In: Beighton P, editor. McKusick's Heritable Disorders of Connective Tissue. St Louis: CV Mosby; 1993. p. 189-251. **[2]** Steinmann B, Royce PM, Superti-Furga A. The Ehlers-Danlos syndromes. In: Royce PM, Steinmann B, editors. Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic and medical aspects. New-York: Wiley-Liss; 1993. p. 351-407. **[3]** Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet.* 1998; 77: 31-7. **[4]** Perdu J. Mendelian arterial diseases (vascular Ehlers-Danlos syndrome, pseudoxanthoma elasticum, hereditary

hemorrhagic telangiectasia). Arch Mal Coeur Vaiss. 2003, 96: 1096-104. **5]** Byers PH. Ehlers-Danlos syndrome: recent advances and current understanding of the clinical and genetic heterogeneity. J Invest Dermatol. 1994; 103: 47S-52S. **6]** Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. N Engl J Med. 2000; 342: 373-80. **7]** Boutouyrie P, Germain DP, Fiessinger JN, Laloux B, Perdu J, Laurent S. Increased carotid wall stress in vascular Ehlers-Danlos syndrome. Circulation. 2004; 109: 1530-5. **8]** Bergqvist D. Ehlers-Danlos type IV syndrome. A review from a vascular surgical point of view. Eur J Surg. 1996; 162: 163-70. **9]** Cikrit DF, Glover JR, Dalsing MC, Silver D. Vasc Endovasc Surg. 2002; 36: 213-9 **10]** Freeman RK, Swegle J, Sise MJ. The surgical complications of Ehlers-Danlos syndrome. Am Surg. 1996; 62: 869-73. **11]** Habib K, Memon MA, Reid DA, Fairbrother BJ. Spontaneous common iliac arteries rupture in SEDv: report of two cases and review of the literature. Ann R Coll Surg Engl. 2001; 83: 96-104. **12]** Oderich GS, Panneton JM, Bower TC, Lindor NM, Cherry KJ, Noel AA *et al.* The spectrum, management and clinical outcome of SEDv: a 30-year experience. J Vasc Surg. 2005; 42: 98-106. **13]** Cikrit DF, Miles JH, Silver D. Spontaneous arterial perforation: The Ehlers-Danlos specter. J Vasc Surg. 1987; 5: 248-55. **14]** Schievink WI, Limburg M, Oorthuys JWE, Fleury P, Pope FM. Cerebrovascular disease in Ehlers-Danlos syndrome type IV. Stroke. 1990; 21: 626-32. **15]** Parfitt J, Chalmers RTA, Wolfe JHN. Visceral aneurysms in Ehlers-Danlos syndrome : case report and review of the literature. J Vasc Surg. 2000; 31: 1248-51. **16]** Slingenberg EJ. Complications during intravascular diagnostic manipulation in the Ehlers-Danlos syndrome. Neth J Surg. 1980; 32: 56- **17]** Stine KC, Becton DL. DDAVP therapy controls bleeding in Ehlers-Danlos syndrome. J Pediatr Hematol Oncol. 1997; 19: 156-8. **18]** Hovsepian DM, Aguilar RL, Sicard GA, Malden ES, Picus D. Stent-graft failure in a patient with a connective tissue disorder. J Vasc Interv Radiol. 1997; 8: 789-93. **19]** Beighton P, Horan FT. Surgical aspects of the Ehlers-Danlos syndrome : a survey of 100 cases. Br J Surg. 1969; 55: 255-9. **20]** Mattar SG, Kumar AG, Lumsden AB. Vascular complications in Ehlers-Danlos syndrome. Am Surg. 1994; 60: 827-31. **21]** Maltz SB, Fantus RJ, Mellett MM, Kirby JP. Surgical complications of Ehlers-Danlos syndrome type IV: Case report and review of the literature. J Trauma. 2001; 51: 387-90. **22]** Solomon JA, Abrams L, Lichtenstein GR. GI manifestations of Ehlers-Danlos syndrome. Am J Gastroenterol. 199; 91: 2282-8. **23]** Sykes EM. Colon perforation in Ehlers-Danlos Syndrome: report of two cases and review of the literature. Am J Surg. 1984; 147: 410-3 **24]** Stillman AE, Painter R, Hollister DW. Ehlers-Danlos syndrome type IV: diagnosis and therapy of associated bowel perforation. Am J Gastroenterol. 1991; 86: 360-2. **25]** Rudd NL, Nimrod C, Holbrook KA, Byers PH. Pregnancy complications in type IV Ehlers-Danlos syndrome. Lancet. 1983; 1: 50-

3. **26]** Taylor DJ, Wilcox I, Russell JK. Ehlers-Danlos syndrome during pregnancy: A case-report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 1981; 36: 277-81. **27]** Brighthouse D, Guard B. Anesthesia for caesarean section in a patient with Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Br J Anaesth.* 1992; 69: 517-9. **28]** Verbraecken J, Declerck A van de heyning P, De Backer W, Wouters EF. Evaluation for sleep apnea in patients with Ehlers-Danlos syndrome and Marfan : a questionnaire study. *Clin Genet.* 2001; 60: 360-5. **29]** Berglund B, Nordström G, Lützen K. Living a restricted life with Ehlers-Danlos Syndrome(EDS). *Int J Nurs Stud.* 2000; 37:111-8 **30]** Allonier C, Chevalier A, Zins M, Catelinois O, Consoli SM, Goldberg M *et al.* Anxiety or depressive disorders and risk of ischaemic heart disease among French power company employees. *Int J Epidemiol.* 2004; 33: 779-86 **31]** Watanabe A, Wada T, Tei K, Hata R, Fukushima Y, Shimada T. A Novel Gene Therapy Strategy for Vascular Ehlers-Danlos Syndrome by the Combination with RNAi Mediated Inhibition of a Mutant Allele and Transcriptional Activation of a Normal Allele. *Molecular Therapy.* 2005; 11: 240.

**Article publié avec l'aimable autorisation du Dr J.
PERDU**