



SYNDROME D'EHRLERS-DANLOS ET GROSSESSE

Le 10 mars 2022
Pour les équipes de
médecine obstétricale

Camille Laflamme
Interniste CHUM

PAS DE CONFLITS D'INTÉRÊT

- Niveaux d'évidence très faibles, pauvre qualité des données...

OBJECTIFS

Distinguer les **principaux types** de syndromes d'Ehlers-Danlos

Décrire les **complications obstétricales** les plus fréquentes des patients avec SED.

Comprendre les éléments de base de la **prise en charge** obstétricale.

PRÉ-TEST #1

Quel est le type de SED le plus fréquent?

1. Classique
2. Hypermobile
3. Vasculaire
4. Kyphoscoliotique

PRÉ-TEST # 2

Sur quel élément est basé le diagnostic du SED hypermobile?

1. Sur des critères cliniques
2. Sur un test génétique
3. Sur une biopsie cutanée

PRÉ-TEST #3

Quel types de SED peut être associé à une fragilité vasculaire?

1. Classique
2. Kyphoscoliotique
3. Hypermobile
4. Vasculaire
5. Tous sauf hypermobile

CAS CLINIQUE #1

Mme G.P, 34 ans, G1P0, grossesse de 36 semaines

Aurait un diagnostic de SED donné par un dermatologue > 20 ans.

Ne sait pas le type

Pas d'autres ATCD sauf asthme léger.

Quelle approche prioriser?

CAS CLINIQUE #2

Mme P.E. 28 ans, 14 semaines de grossesse, G1

Connue SED vasculaire

Dernier angio-IRM pancorporel derniers 6 mois normal

Jamais eu de dissection, ni anévrisme.

Cicatrisation difficile, ecchymoses faciles.

Quelle approche privilégier?

CAS CLINIQUE #3

Mme S.E.D, 25 ans, grossesse de 20 semaines, connue SED hypermobile

G2P1: G1 RPM, accouchement rapide, exacerbations des arthralgies.

Se plaint d'étourdissement orthostatiques importants.

Quelle approche adopter?

C'EST QUOI LE SED?

Maladie hétérogène

Génétique

Tissu conjonctif

Décrit en 1908 par Dr Edvard
Ehlers (1863-1937) et

Dr Henri-Alexandre Danlos (1844-1912)

Caractérisée par : hypermobilité et fragilité tissulaire



MULTIPLES CLASSIFICATIONS

1986-1997 : Nosologie de Berlin

1997-2017 : Nosologie de Villefranche

- Prend en compte la **génétique** pour différencier les types

2017-maintenant : Nouvelle classification du consortium international

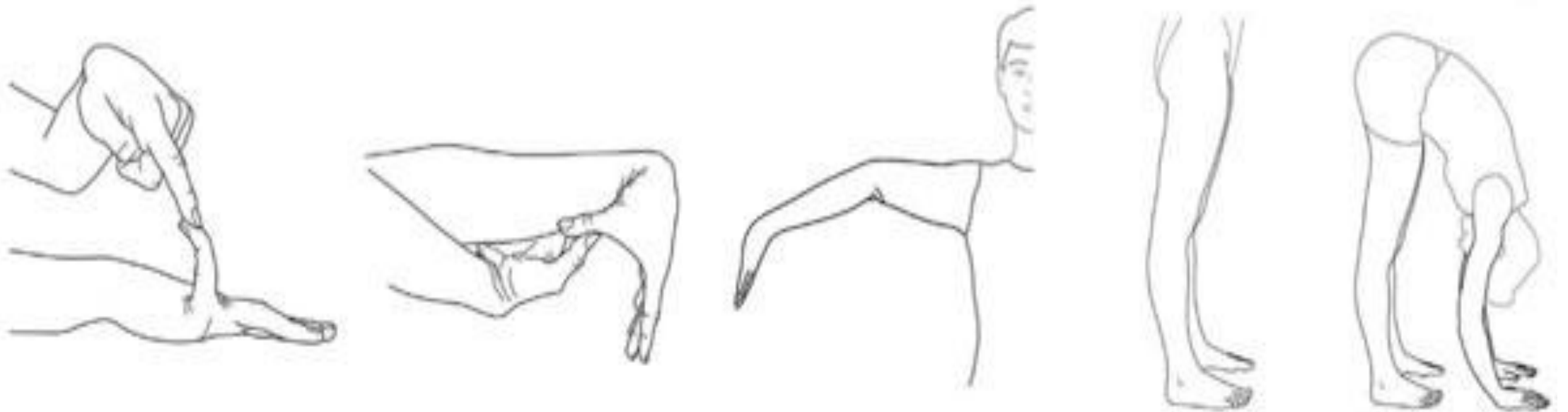
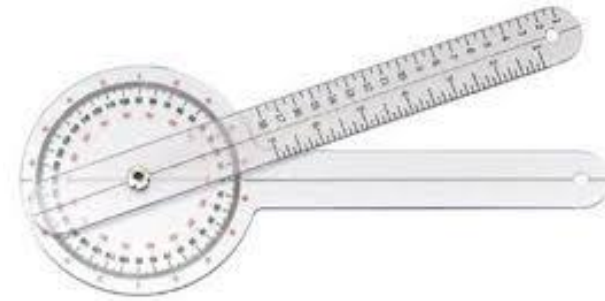
13 TYPES

1. **Classique**
2. **Classique-like**
3. Cardiaque-valvulaire
4. **Hypermobile**
5. **Vasculaire**
6. Cyphoscoliotique
7. Arthrochaliasie
8. Dermatosparaxie
9. Cornée fragile
10. Spondylodysplasique
11. Musculocontractural
12. Myopathique
13. Périodontique

UN MOT SUR L'HYPERMOBILITÉ

Score de Beighton "anormal" :

- 6 et plus : pré-puberté
- 5 et plus : adultes ad 50 ans
- 4 et plus : adultes $>$ 50 ans



LES LIMITES DU SCORE DE BEIGHTON

Hypermobilité peut passer à l'hypomobilité si luxations multiples et arthrose secondaire

Pas de modificateur pour origine ethnique

Technique « évaluateur » dépendant

UN MOT SUR L'HYPERMOBILITÉ

Hypemobilité ≠ (nécessairement) SED

- > 100 maladies/syndrome causent de l'HM
- Génétique
- Post-trauma
- Arthrite inflammatoire
- Post-chirurgie
- Entraînement

L'HM n'est pas une maladie, souvent asymptomatique!

Prévalence : **3-10%** de la population générale

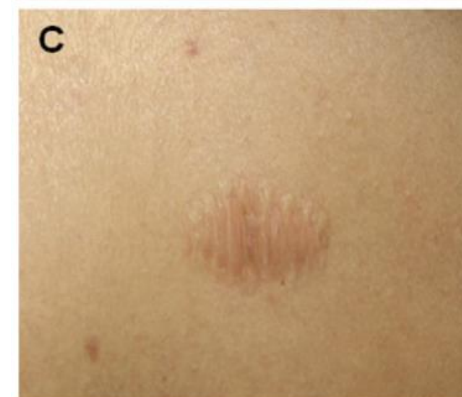
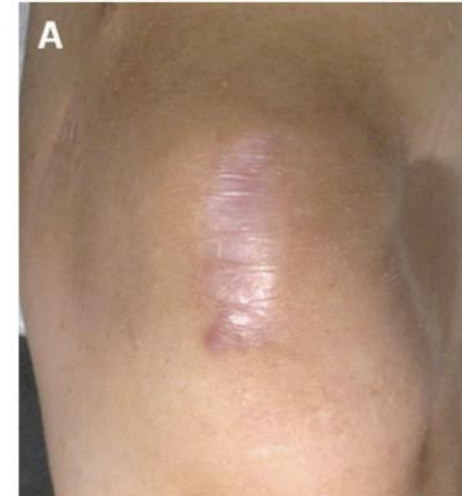
LE SED HYPERMOBILE

“Autosomal dominant” mais... Étude HEDGE

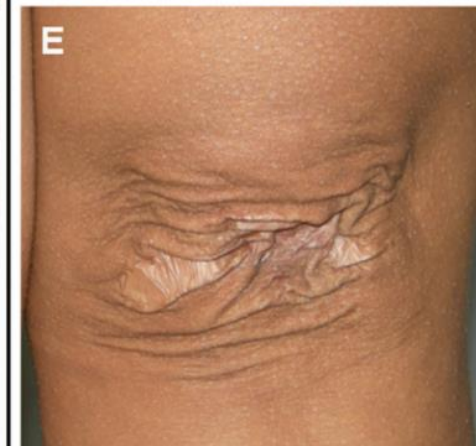
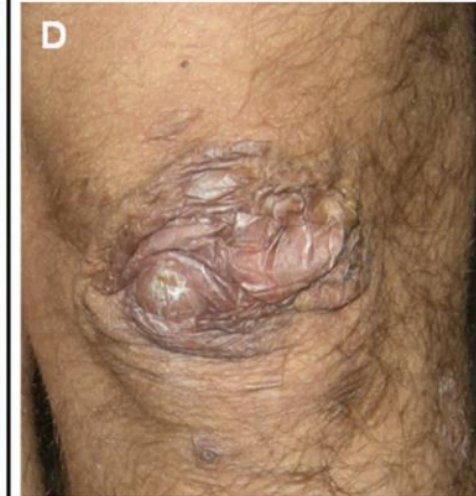
Critères diagnostiques :

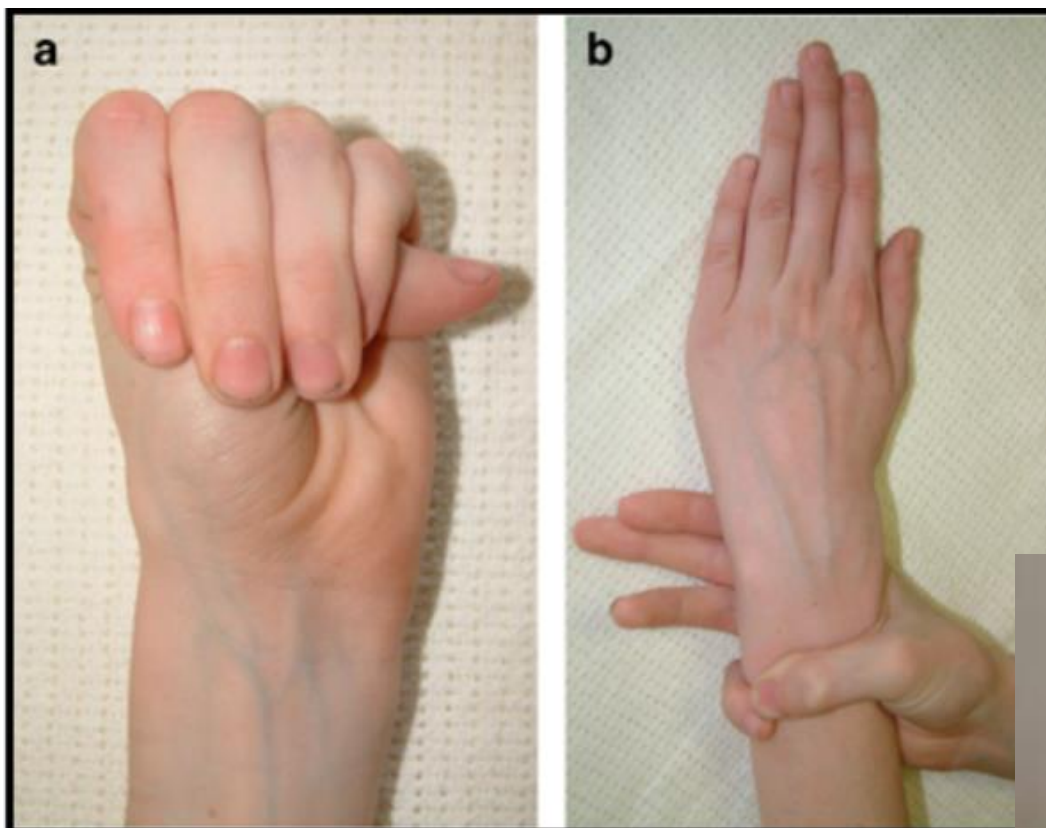
1. Hypermobilité
2. 2/3
 - a) Atteinte systémique (>5/12)
 - b) ATCD familial 1er degré
 - c) Complication MSK
3. Absence de :
 1. Fragilité cutanée
 2. Autres anomalies collagène
 3. Dx alternatifs HM

Hypermobile EDS



Classical EDS





SANS OUBLIER...

Troubles du spectre de l'hypermobilité (HSD)

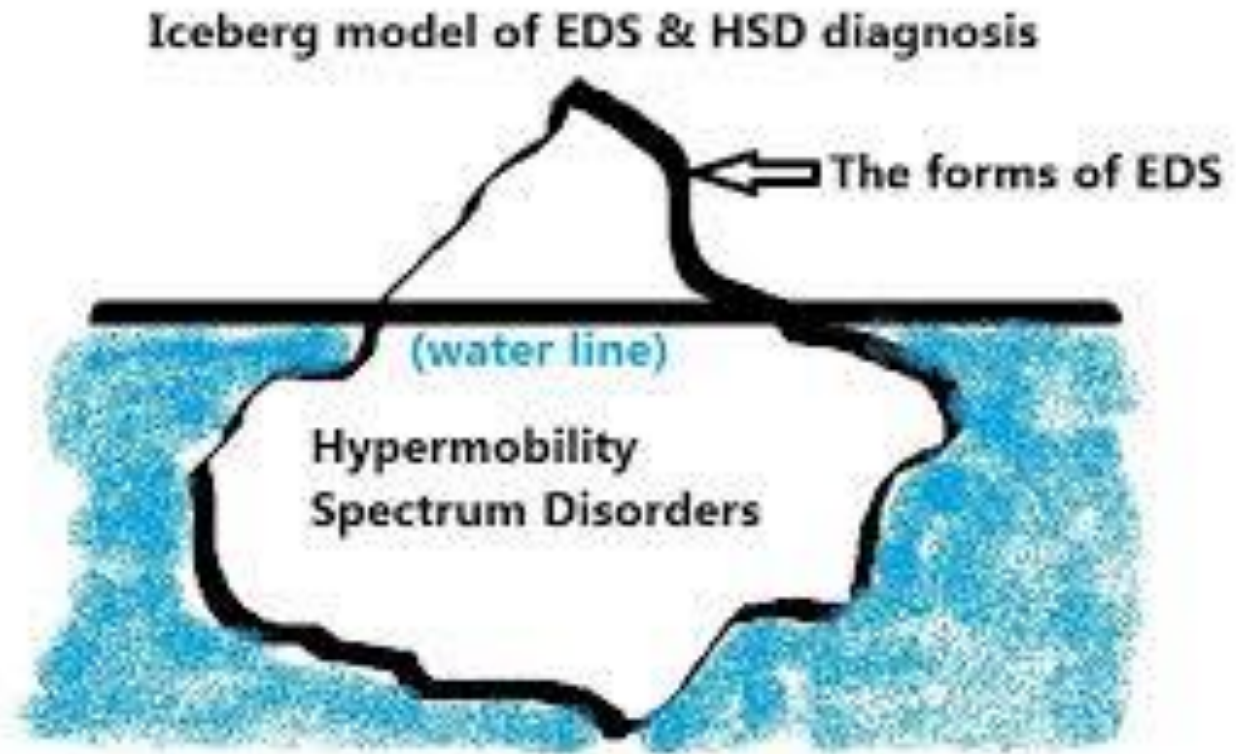
Études Pays de Galles:

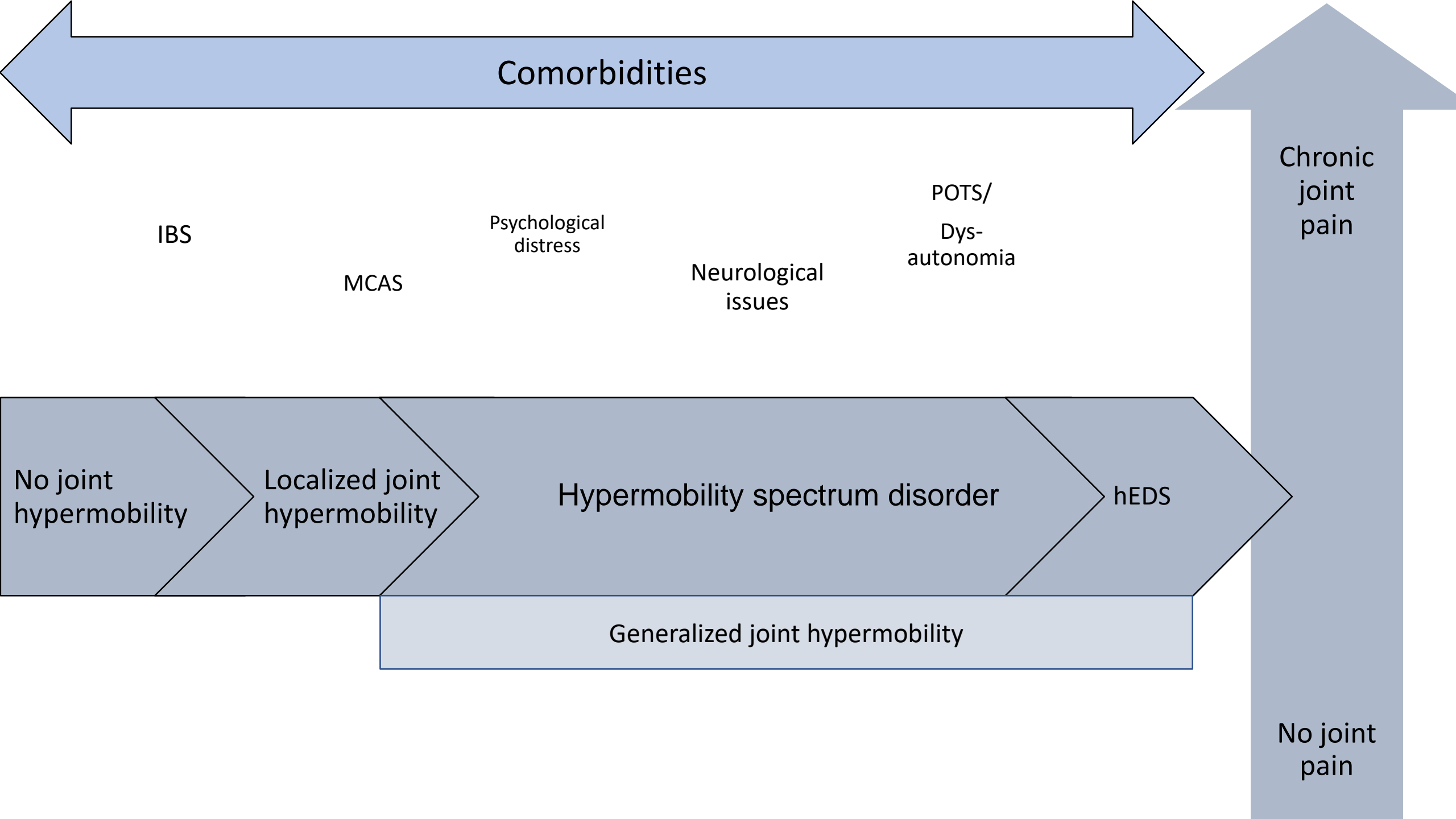
HSD + hEDS = **1/500**

70% = femmes

Critères diagnostiques :

- Beighton 4/9
- Douleur chronique
- N'atteint pas les (5/12) manifestations systémiques du hEDS





TYPE CLASSIQUE

Classique : COL5A1, COL1A1, autosomal dominant

Diagnostic: clinico-génétique

1-9/100 000

Éléments-clés :

- Peau très hyperextensible
- HM généralisée
- Fragilité cutanée, pseudotumeurs molluscoïdes, sphéroïdes sous-cutanés, épicanthus





SED VASCULAIRE

Mutation COL3A1

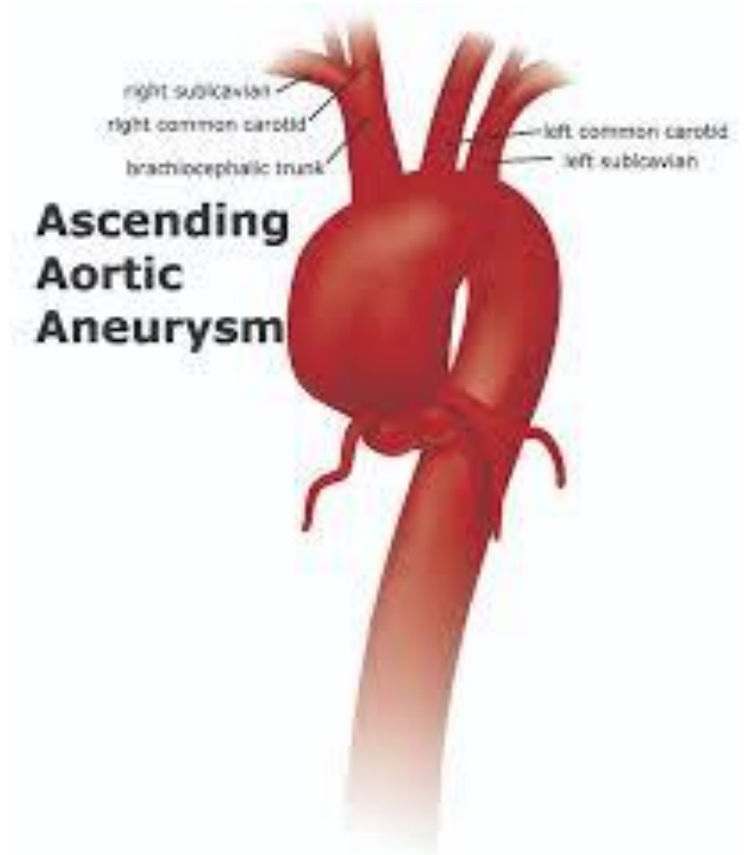
Matrice extra-cellulaire

Autosomal dominant

1/50 000 and 1/200 000

LE PLUS DANGEREUX

Dissections, anévrismes, ruptures d'organes creux



SED VASCULAIRE

Nez fin

Lobes oreilles attachés

Petit menton

Proptose

Visage triangulaire

Lèvres minces

Acrogérie



MULTIPLES CO-MORBIDITÉS

Neuropathie des petites fibres idiopathique

Dysmotilité **GI**

Syndrome activation des **mastocytes**

Syndrome de tachycardie posturale orthostatique (**POTS**)
/dysautonomies

Douleurs chroniques

Co-morbidités **psychologiques**

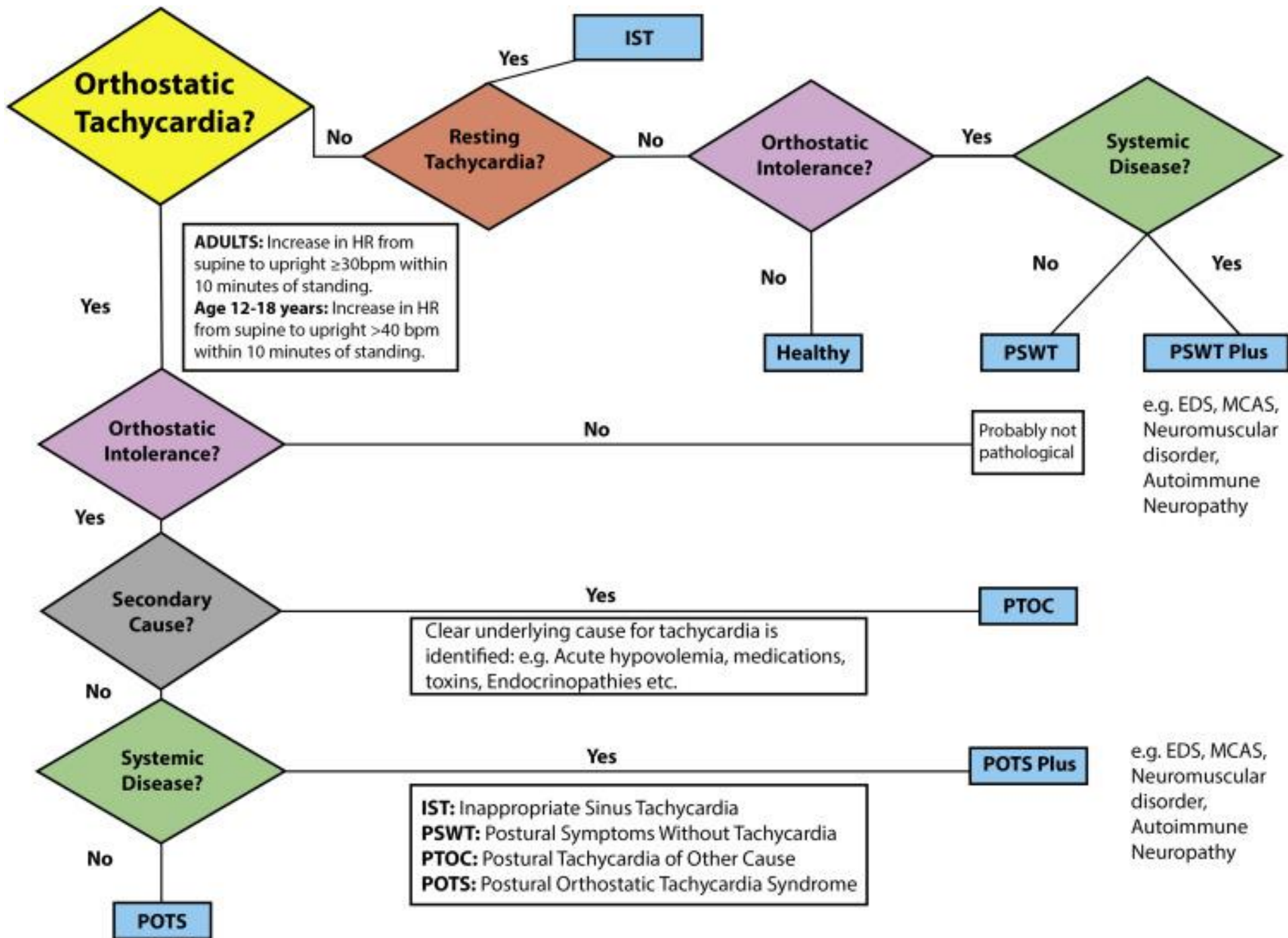
COMPLICATIONS OBSTÉTRICALES : HYPERMOBILE

- Avant la grossesse:

- **Fertilité** préservée
- Pas plus d'endométriose*
- Possiblement plus AS? (Données variables)

- Durant la grossesse:

- Aggravation des **arthralgies** (26-40%, 13% mieux) → physiothérapie
- **POTS** (éliminer autres causes) → hydratation, sel, petits repas fréquents, bas élastiques, exercice



COMPLICATIONS OBSTÉTRICALES : HYPERMOBILE

- À l'accouchement:
 - Étude suédoise de registre (314 accouchements) : **Pas** plus de RPM, césarienne, AS, prématurité, pas RCIU, faible apgar, etc
 - **Pas plus...** :
 - d'indication de c/s
 - de déchirure sévère.
 - de complication hémorragique ni foetale
 - **Prolapsus** post-partum (10-15%) (90% avaient eu épisiotomie)

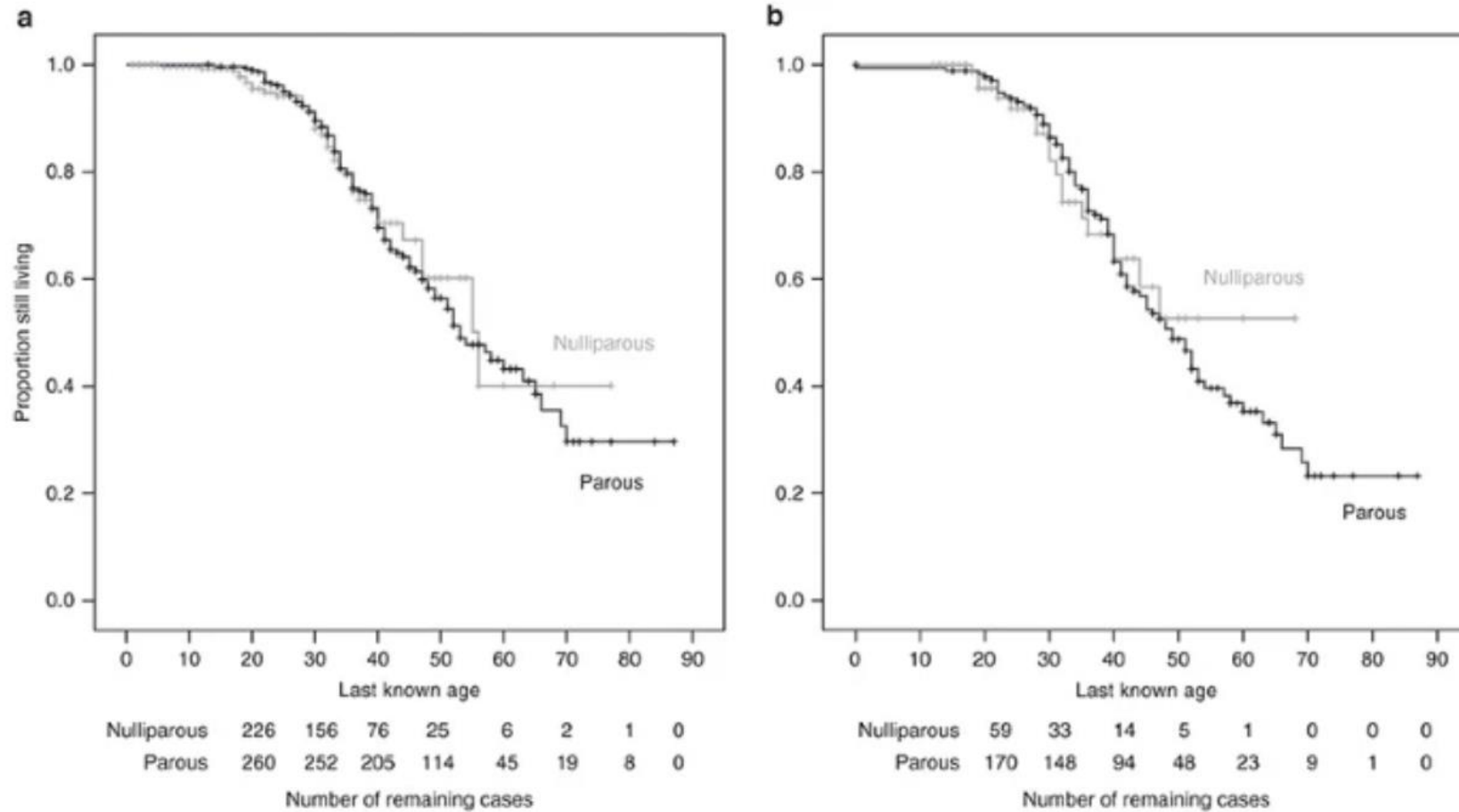
COMPLICATIONS OBSTÉTRICALES : HYPERMOBILE

- Considérations anesthésiques/chirurgicales
 - Résistance anesthésique **locaux (PAS régionaux)** (pas épidurale – préférable combiné) avec monitoring TA/FC
 - Instabilité **ATM** : glidescope
 - AG peut aggraver **POTS** – hydratation optimale
 - Garder les points 2x plus longtemps
 - ...

COMPLICATIONS OBSTÉTRICALES: VASCULAIRE

- **Prématurité** 19% (Incompétence du col et RPM)
- Dissections artérielle, Fistule artérielle
- **Rupture** utérine
- **5%** de décès lié à la grossesse
- Déchirures haut grade : 20%
- Hémorragie post-partum
- Complication péripartum : parfois 1^{res} manifestations (Dx connu chez **10% antépartum**)
- Impact de la **grossesse sur survie?** (médián 53 ans)**

Figure 2



Kaplan–Meier estimates. (a) Overall survival of 526 parous ($n = 283$) and nulliparous ($n = 243$) women of reproductive age with vEDS; (b) overall survival in parous ($n = 179$) and nulliparous ($n = 86$) affected female relatives of probands with vEDS. vEDS, vascular Ehlers–Danlos syndrome.

PRISE EN CHARGE : SED VASCULAIRE

- Conseil **génétique** anté-partum (phénotype null moins morbide)
- Prise en charge **multi** : GARE, MOG, anesthésie, génétique, etc. Centre avec chx vasc
- Labetalol (étude sur céliprolol)
- Surveillance anté ET post partum (prolongée)
- **Surveillance** vasculaire si anévrismes déjà connus
- ETT
- Réparation antépartum aorte ascendante (40-50 mm)?
- Planifier **contraception**. Le risque augmente avec le nombre de grossesses

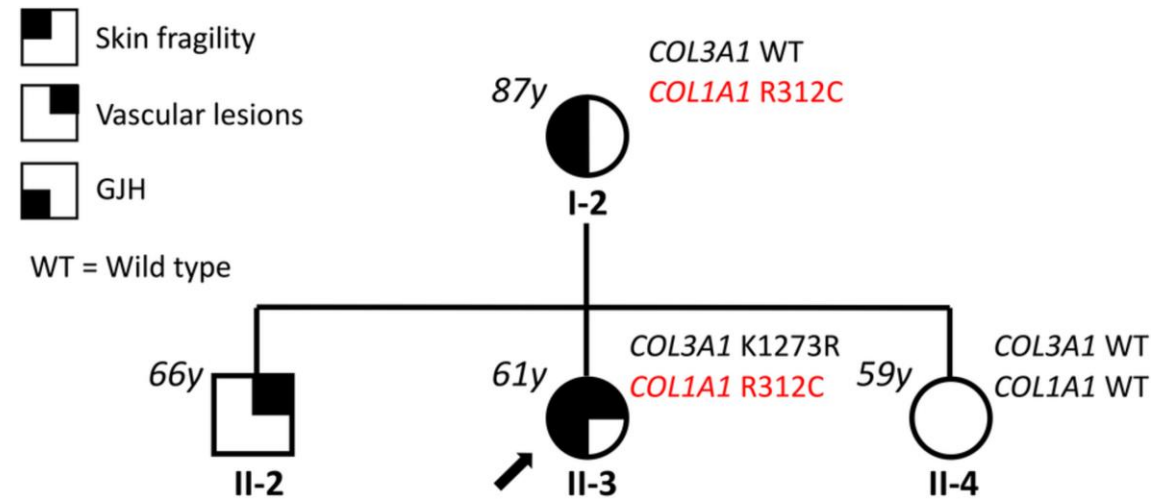
PRISE EN CHARGE : SED VASCULAIRE

- **Débat** entre césarienne électorive et accouchement vaginal (environ 50% complication chaque)
 - Plusieurs études recommandent **c/s électorive précoc**e avec DDAVP/Tnx – basé sur pas grand-chose
 - c/s: diminue risque vasculaire, déchirures périnéales sévères, meilleure hémostase?
 - AVS : limite risque chx (lacérations GI, vasculaire, déhiscence)
- **Anesthésie:**
 - Neuraxial : hématomes,
 - SAG: instabilit C1-C2, pneumothorax,



SED CLASSIQUE: PEU DE DONNÉES...

- Prolapsus, RPM, RCIU?, travail préterme?
- Incompétence col : cerclage prophylaxique pas nécessaire
- Monitoring: ETT...
- (Ritelli et al. 2020) 31 cas → 20 para
 - AS : 4 cas
 - hémorragie pp : 2 cas
 - 3^e degré et RPM : 1 cas
 - **pas complication : 16 cas/20**
- **Siège** si foetus l'a (hypotonie)
- Complications **vasculaire**: COL1A1 p.(Arg312Cys)



OVERLAPPING CLASSICAL AND VASCULAR EDS PHENOTYPE

Clinical features

Thin and fragile skin // GJH // Arterial lesions

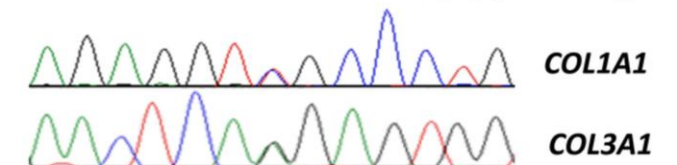
Molecular basis

COL1A1 p.(Arg312Cys) – Autosomal dominant inheritance



COL1A1 exon 14: c.934C>T, p.(Arg312Cys)

COL3A1 exon 48: c.3818A>G, p.(Lys1273Arg)



NEW GENE PANEL INCLUDING COL5A1, COL5A2, COL3A1 AND COL1A1

APPROCHE THÉRAPEUTIQUE

PHYSIOTHÉRAPIE

- Renforcement central (Core)
- Stabilisation articulaire
- Amélioration de la proprioception

- Par un physio qui comprend l'HM

Éviter chirurgies si possible – guérison lente

- 33% succès vs 63% avec la physiothérapie

APPROCHE THÉRAPÉUTIQUE

Enseignement + auto-gestion

- Protection des articulations
- Éviter hyperextension
- Start low, go slow – Objectifs SMART
- Exercices faible impact articulaire: aquaforme, marche, vélo, elliptique,
- Éviter hyperextension des articulations
- Pilates (éviter yoga)
- Gestion du sommeil/fatigue

APPROCHE THÉRAPEUTIQUE

TCC

Groupes de soutien

Méditation pleine conscience

Conservation de l'énergie

Se séparer du rôle de « malade »

APPROCHE THÉRAPEUTIQUE

- Médication :
 - Tylenol/AINS – Attention SAMA
 - Éviter opiacés
 - Gabaergiques/ISRN/TCA
 - Relaxants musculaires
 - Lidocaïne topique
 - Tens/trigger point injection?
 - THC/CBD : attention
 - LDN?

GESTION DE LA DOULEUR

Ergothérapie : 70% d'amélioration

Impact sur proprioception +
stabilité

Orthèses

Vêtements compressifs



CAS CLINIQUE #1

Mme G.P, 34 ans, G1P0, grossesse de 36 semaines

Aurait un diagnostic de SED donné par un dermatologue > 20 ans.

Ne sait pas le type

Pas d'autres ATCD sauf asthme léger.

Quelle approche prioriser?

CAS CLINIQUE #2

Mme P.E. 28 ans, 14 semaines de grossesse, G1

Connue SED vasculaire

Dernier angio-IRM pancorporel derniers 6 mois normal

Jamais eu de dissection, ni anévrysme.

Cicatrisation difficile, ecchymoses faciles.

Quelle approche privilégier?

CAS CLINIQUE #3

Mme S.E.D, 25 ans, grossesse de 20 semaines, connue SED hypermobile

G2P1: G1 RPM, accouchement rapide, exacerbations des arthralgies.

Se plaint d'étourdissement orthostatiques importants.

Quelle approche adopter?

PRÉ-TEST #1

Quel est le type de SED le plus fréquent?

1. Classique
2. **Hypermobile**
3. Vasculaire
4. Kyphoscoliotique

PRÉ-TEST # 2

Sur quel élément est basé le diagnostic du SED hypermobile?

1. **Sur des critères cliniques**
2. Sur un test génétique
3. Sur une biopsie cutanée

PRÉ-TEST #3

Quel types de SED peut être associé à une fragilité vasculaire?

1. Classique
2. Kyphoscoliotique
3. Hypermobile
4. Vasculaire
5. **Tous sauf hypermobile**



PROJET EN GESTATION

Revue systématique de la littérature sur SEDh et trouble du spectre de l'hypermobilité

Si intéressés, laissez-moi savoir!

A photograph of a snowy forest path. The path is covered in a thick layer of snow, with faint tracks visible. The trees are evergreens, heavily laden with snow, creating a serene winter scene. The sky is a pale, overcast blue.

**MERCI POUR VOTRE ATTENTION
AU PLAISIR DE COLLABORER AVEC VOUS!**

SOURCES

Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2017;175(1):8-26.

Castori M, Tinkle B, Levy H, Grahame R, Malfait F, Hakim A. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2017;175(1):148-57.

Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *American Journal of Medical Genetics*. 1988;29(3):581-94.

Beighton P, Horan F. Orthopaedic aspects of the Ehlers-Danlos syndrome. *J Bone Joint Surg Br*. 1969;51(3):444-53.

Russek LN, Stott P, Simmonds J. Recognizing and Effectively Managing Hypermobility-Related Conditions. *Physical Therapy*. 2019;99(9):1189-200.

Rombaut L, Malfait F, De Wandele I, Cools A, Thijs Y, De Paepe A, et al. Medication, surgery, and physiotherapy among patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92(7):1106-12.

Zhou Z, Rewari A, Shanthanna H. Management of chronic pain in Ehlers-Danlos syndrome: Two case reports and a review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(45):e13115.

Chopra, P., Tinkle, B., Hamonet, C., Brock, I., Gompel, A., Bulbena, A., & Francomano, C. (2017). Pain management in the Ehlers–Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 175(1), 212-219. [doi:https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31554](https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31554)

SOURCES

Patten DK, Schultz BG, Berlau DJ. The Safety and Efficacy of Low-Dose Naltrexone in the Management of Chronic Pain and Inflammation in Multiple Sclerosis, Fibromyalgia, Crohn's Disease, and Other Chronic Pain Disorders. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;38(3):382-9.

Demmler JC, Atkinson MD, Reinhold EJ, Choy E, Lyons RA, Brophy ST. Diagnosed prevalence of Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorder in Wales, UK: a national electronic cohort study and case-control comparison. *BMJ Open*. 2019;9(11):e031365-e.

Ruemper A, Watkins K. Correlations Between General Joint Hypermobility and Joint Hypermobility Syndrome and Injury in Contemporary Dance Students. *J Dance Med Sci*. 2012;16(4):161-6.

Blokland D, Thijs KM, Backx FJ, Goedhart EA, Huisstede BM. No Effect of Generalized Joint Hypermobility on Injury Risk in Elite Female Soccer Players: A Prospective Cohort Study. *Am J Sports Med*. 2017;45(2):286-93.

Remvig L, Jensen DV, Ward RC. Epidemiology of general joint hypermobility and basis for the proposed criteria for benign joint hypermobility syndrome: review of the literature. *The Journal of Rheumatology*. 2007;34(4):804-9.

D'Hondt S, Van Damme T, Malfait F. Vascular phenotypes in nonvascular subtypes of the Ehlers-Danlos syndrome: a systematic review. *Genet Med*. 2018;20(6):562-73.

Ritter A, Atzinger C, Hays B, James J, Shikany A, Neilson D, et al. Natural history of aortic root dilation through young adulthood in a hypermobile Ehlers–Danlos syndrome cohort. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2017;173(6):1467-72.

De Wandele, I., Calders, P., Peersman, W., Rimbaut, S., De Backer, T., Malfait, F., . . . Rombaut, L. (2014). Autonomic symptom burden in the hypermobility type of Ehlers–Danlos syndrome: A comparative study with two other EDS types, fibromyalgia, and healthy controls. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 44(3), 353-361. doi:<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.013>

Suarez, G. A., Opfer-Gehrking, T. L., Offord, K. P., Atkinson, E. J., O'Brien, P. C., & Low, P. A. (1999). The Autonomic Symptom Profile. A new instrument to assess autonomic symptoms, 52(3), 523-523. doi:10.1212/wnl.52.3.523

Blagowidow, N. (2021). Obstetrics and gynecology in Ehlers-Danlos syndrome: A brief review and update. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 187(4), 593-598. doi:<https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31945>

Karthikeyan, A., & Venkat-Raman, N. (2018). Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and pregnancy. *Obstetric medicine*, 11(3), 104-109. doi:10.1177/1753495X18754577

Castori, M., Morlino, S., Dordoni, C., Celletti, C., Camerota, F., Ritelli, M., . . . Colombi, M. (2012). Gynecologic and obstetric implications of the joint hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type) in 82 Italian patients. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 158A(9), 2176-2182. doi:10.1002/ajmg.a.35506

Hugon-Rodin, J., Lebègue, G., Becourt, S., Hamonet, C., & Gompel, A. (2016). Gynecologic symptoms and the influence on reproductive life in 386 women with hypermobility type ehlers-danlos syndrome: a cohort study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11(1), 124-124. doi:10.1186/s13023-016-0511-2

Sundelin, H. E. K., Stephansson, O., Johansson, K., & Ludvigsson, J. F. (2017). Pregnancy outcome in joint hypermobility syndrome and Ehlers–Danlos syndrome. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 96(1), 114-119. doi:10.1111/aogs.13043

Raj, S. R., Guzman, J. C., Harvey, P., Richer, L., Schondorf, R., Seifer, C., . . . Sheldon, R. S. (2020). Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) and Related Disorders of Chronic Orthostatic Intolerance. *Canadian Journal of Cardiology*, 36(3), 357-372. doi:10.1016/j.cjca.2019.12.024

Kang, J., Hanif, M., Mirza, E., & Jaleel, S. (2020). Ehlers-Danlos syndrome in pregnancy: a review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 255, 118-123.