



Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles (MOC) Sites constitutifs pour les Syndromes d'Ehlers-Danlos Non Vasculaires

Filière de santé maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage (OSCAR)

Mars 2020

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles (MOC) sous l'égide de la filière OSCAR. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS sur les syndromes d'Ehlers Danlos Non Vasculaires. Le PNDS est téléchargeable sur le site de la filière OSCAR.

Sommaire

1	Liste des abréviations.....	4
2	Préambule.....	6
3	Introduction	7
4	Définition et classification, critères diagnostiques, diagnostics différentiels et aspects génétiques des syndromes d'Ehlers-Danlos Non Vasculaires (SED NV)....	8
4.1	Définition et historique des classifications.....	8
4.2	Classification internationale 2017 des 13 types de SED NV: critères diagnostiques et aspects génétiques	19
4.3	Principaux diagnostics différentiels du SEDh	31
4.4	« Indication » des tests génétiques : Place et apport de la biopsie cutanée	32
4.5	Annonce diagnostique et accompagnement psychologique.....	33
4.6	Conseil génétique, place du diagnostic prénatal et du diagnostic préimplantatoire	35
5	Prise en charge du retentissement physique des SED NV en rhumatologie, médecine physique et de rééducation et neurologie - Aspects sociaux.....	37
5.1	Bilan d'exploration médical (biologie, radiologie et examens complémentaires, kinésithérapie, ergothérapie)	52
5.2	Prise en charge en Médecine Physique et de Réadaptation - Kinésithérapie, ergothérapie, psychomotricité.....	56
5.3	Prise en charge rhumatologique (prise en charge des troubles locomoteurs)	59
5.4	Prise en charge en neurologie et psychiatrie.....	62
5.4.1	Prise en charge des troubles neurologiques des SED NV	62
5.4.2	Prise en charge des troubles psychiatriques des SED	64
5.5	Aspects sociaux (scolarité, insertion professionnelle, place des aidants, aides existantes, évaluation du handicap, recommandations médico-sociales).....	66
6	Douleurs et fatigue chronique.....	68
6.1	Caractéristiques de la douleur dans les SED NV	76
6.1.1	Types de douleurs dans les SED NV	76
6.1.2	Localisation.....	78
6.1.3	Locale/Diffuse.....	78
6.1.4	Douleur aiguë dans les SED NV	79
6.1.5	Douleur chronique	79
6.2	Evaluation de la douleur.....	80
6.3	Prise en charge médicamenteuse selon le type de douleur	81
6.4	Prise en charge par rééducation	83
6.5	Prise en charge psychologique	84
6.6	Fatigue chronique.....	85
7	Prise en charge des atteintes cutanées.....	92
7.1	Généralités sur les atteintes cutanées des SED NV (points communs).....	94
7.2	SED classique	94
7.3	SED hypermobile	94
7.4	Autres SED.....	95
7.4.1	SED dermatosparaxis	95
7.4.2	SED parodontique	95
7.4.3	SEDmc	95

7.5	Prise en charge	96
8	Autres prises en charge des SED NV, par spécialité	97
8.1	En orthopédie	101
8.1.1	Prise en charge médicale	101
8.1.2	Prise en charge chirurgicale	104
8.2	En ophtalmologie.....	109
8.2.1	Prise en charge médico-chirurgicale	113
8.2.2	Prise en charge paramédicale.....	116
8.3	Au niveau ORL et odontologique	117
8.3.1	Manifestations ORL et odontologique des SED NV	119
8.3.2	Prise en charge et suivi des patients.....	122
8.4	Au niveau cardio-vasculaire et pulmonaire	125
8.4.1	Cardio-vasculaire.....	129
8.4.2	Au niveau pulmonaire.....	134
8.5	Au niveau gastroentérologique	136
8.5.1	Prise en charge médicale	142
8.5.2	Prise en charge paramédicale.....	143
8.5.3	Prise en charge chirurgicale	143
8.6	Au niveau de l'appareil urinaire	146
8.6.1	Examen clinique	149
8.6.2	Explorations et prise en charge.....	150
8.6.3	Suivi des patients	150
8.7	En gynécologie et obstétrique	151
8.7.1	Prise en charge gynécologique médicale	157
8.7.2	Prise en charge chirurgicale.....	162
8.7.3	Prise en charge obstétricale.....	162
8.7.4	Consultation pré-conceptionnelle	166
9	Urgence, anesthésie et réanimation	169
9.1	Identifications des différents types de SED NV	178
9.2	Aspects spécifiques, particularité de la prise en charge d'un patient SED.....	178
9.3	PEC d'une plaie, risque de saignement et aspects hématologiques	184
9.4	PEC d'une entorse/luxation.....	186
9.4.1	Gestion des complications articulaires aux urgences, particularités dans les SED NV et prise en charge antalgique	186
10	Annexe 3. Critères diagnostiques pour le Syndrome d'Ehlers-Danlos Hypermobile (SEDh) : checkli	192
11	Annexe 4 : Exemple d'ordonnance de kinésithérapie	194
12	Annexe 5. Fiche clinique SED	195
13	Annexe 6 : Aides sociales aux personnes handicapées	197
16	Références bibliographiques.....	199

1 Liste des abréviations

AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AVK	Antivitamines K
BAV	Blocs auriculo-ventriculaires
BUT	Mesure du temps de rupture du film lacrymal
CETD	Centre d'Etude et de Traitement de la Douleur
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CPK	Créatine phosphokinase
CRP	Protéine C réactive
CRPus	Protéine C réactive ultra-sensible
DPI	Diagnostic Préimplantatoire
DPN	Diagnostic Prénatal
ECBU	Examen Cytobactériologique des Urines
ECR	Essai Comparatif Randomisé
EGC	Électrocardiographie
EMG	Electromyogramme
EVA	Échelle Visuelle Analogique
FAN	Facteurs Anti-Nucléaires
FEVG	Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
HAS	Haute Autorité de Santé
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaires
HLAB27	Human Leucocyte Antigen B27
HTA	Hypertension Artérielle
IAA	Instabilité atlanto-axiale
ICC	Instabilité Craniocervicale
IPP	Inhibiteurs de la Pompe à Protons
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRSR	Inhibiteur de recapture sérotonine
IU	Infection Urinaire
JSH/HSD	Hypermobility spectrum disorders
MCI	Malformation de Chiari
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
MPFL	Ligament fémoro-patellaire médial
MPR	Médecine Physique et de Réadaptation
NA	Non Applicable
NADH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide
OCT	Tomographie par Cohérence Optique
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PAL	Phosphatase Alcaline
PIO	Pression intra-oculaire
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PTH	Parathormone
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RGO	Reflux Gastro-Œsophagien
SA	Semaines d'Aménorrhées

SDT	Syndrome du défilé thoracique
SED NV	Syndromes d'Ehlers-Danlos Non Vasculaires
SED	Syndromes d'Ehlers-Danlos
SEDh	Syndrome d'Ehlers-Danlos Hypermobile
SI	Sacroiliaque
SMA	Syndrome de la moelle attachée
TAD	Transmission autosomique dominante
TAR	Transmission autosomique récessive
TC	Tissus Conjonctifs
TCC	Thérapie cognitivo-comportementale
TENS	Neurostimulation Electrique Transcutanée
TSA	Tronc supra-aortique
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone
TTA	Tubérosité tibiale antérieure
VS	Vitesse de Sédimentation

Préambule

Le PNDS sur les syndromes d'Ehlers Danlos non vasculaires a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Introduction

Ce document présente les résultats de l'analyse de la littérature effectuée en préalable à l'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour les syndromes d'Ehlers-Danlos non vasculaires (SED NV).

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'un des types de syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) non vasculaire (SED NV). Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques, en particulier utilisées dans une indication non prévue dans leur autorisation de mise sur le marché (AMM), produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients. Il est à noter que ces produits et prestations ne sont pas tous remboursés et que leur présence dans le PNDS ne conduit pas forcément à leur remboursement.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Ce PNDS décrit la prise en charge recommandée d'un patient atteint de SED-NV. Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Il sera mis à jour en fonction des données nouvelles publiées et validées.

Le médecin généraliste a un rôle central dans le suivi des patients SED NV. Il coordonne les différentes prises en charge et renouvelle les traitements initiés par les spécialistes.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr) par les sites constitutifs pour les SED NV du centre de référence des maladies osseuses constitutionnelles (voir annexe 2). Ce document repose donc sur l'analyse de la littérature médicale internationale ; il faut souligner que celle-ci repose essentiellement sur des rapports de cas et de séries de cas avec peu d'études comparatives. En conséquence, les recommandations traduisent l'analyse de cette littérature (avec son niveau de preuve modéré) et l'expertise du centre de référence des maladies osseuses constitutionnelles, ainsi que de l'ensemble des experts sollicités pour la relecture et des sociétés savantes de Médecine Interne, MPR et Médecine de la douleur.

4 Définition et classification, critères diagnostiques, diagnostics différentiels et aspects génétiques des syndromes d'Ehlers-Danlos Non Vasculaires (SED NV)

4.1

Définition et historique des classifications

Tableau 1 Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
<p>Malfait 2017 Belgique</p> <p>The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes</p>	Décrire les manifestations cliniques des SED	Non	Oui	Non	Patients avec SED	<p><i>Type classique</i> : hyperextensibilité cutanée ; cicatrisation atrophique ; hypermobilité articulaire généralisée ; contusions ; peau douce ; fragilité cutanée ; pseudotumeurs molluscoïdes ; sphéroïdes sous-cutanés ; hernies ; épicanthus ;</p> <p><i>Type classique like</i> : luxation récidivante ; hypermobilité articulaire ; contusions faciles ; déformation des pieds ; polyneuropathie axonale ; atrophie musculaire ; prolapsus ; acrogéria</p> <p><i>Type cardiaque valvulaire</i> : Atteinte valvulaire cardiaque-sévère progressive ; Atteinte cutanée ; Hypermobilité articulaire ; hernie inguinale</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
						<p><i>Type vasculaire</i> : Rupture artérielle à un jeune âge ; Perforation sigmoïdienne spontanée ; Rupture utérine</p> <p><i>Type hypermobile</i> : spectre clinique variable</p> <p><i>Type arthrochalasique</i> : Luxation congénitale de hanche bilatérale ; Hypermobilité articulaire généralisée sévère avec de multiples luxations et subluxations</p> <p><i>Type dermatosparaxis</i> : Fragilité cutanée extrême avec des déchirures cutanées congénitales ou postnatales ; signes cranio-faciaux caractéristiques ; rides palmaires ; Hernie ombilicale</p> <p><i>Type cyphoscoliotique</i> : hypotonie musculaire congénitale ; cyphoscoliose congénitale ou de survenue précoce</p> <p><i>Brittle cornea syndrome</i> : Cornée fine avec ou sans rupture ; Kératocône progressif d'apparition précoce ; Kératoglobe progressif d'apparition précoce ; Sclérotiques bleues</p> <p><i>Type spondylodysplasique</i> : Petite taille ; Hypotonie musculaire ; Membres en varus</p> <p><i>Type musculocontractural</i> : Contractures multiples congénitales ; Signes craniofaciaux caractéristiques ; Signes cutanés caractéristiques</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
						<p><i>Type myopathique</i> : Hypotonie musculaire congénitale et/ou atrophie musculaire ; Contractures des articulations proximales</p> <p><i>Type parodontal</i> : Parodontopathie sévère de survenue précoce ; Détachement gingival ; Plaques pré-tibiales</p>
<p>Tinkle 2017 USA</p> <p>Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and</p>	<p>Caractériser le SEDh</p>	<p>Non</p>	<p>Oui</p>	<p>Non</p>	<p>Patients avec SEDh</p>	<p>Douleurs articulaires ; luxations ou sub-luxations récidivantes ; hyperextensibilité cutanée modérée ; stries distendues ; papules piezogéniques</p> <p>Autosomique dominant ; gène TNXB ; gène CYP21A2 ; gène LZTS1</p>
<p>Sobey 2014 UK</p> <p>Ehlers-Danlos syndrome - a commonly misunderstood</p>	<p>Décrire la stratégie diagnostique du SED</p>	<p>Non</p>	<p>Non</p>	<p>Non</p>	<p>SED</p>	<p>Examen clinique, interrogatoire ; biopsie cutanée ; microscopie ; culture des fibroblastes</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
group of conditions.						
Bénistan 2018 Les syndromes d'Ehlers-Danlos : classification, diagnostics différentiels et traitements Douleurs Évaluation - Diagnostic - Traitement (2018) 19, 161—165	Décrire les données actuelles sur les SED	Non	Non	Non	Patients avec SED	13 sous-types nosologiques, avec pour chacun une base physiopathologique, des critères diagnostiques spécifiques, des complications et un pronostic différents. Confirmation génétique du diagnostic indispensable pour adapter le suivi et la prise en charge et délivrer un conseil génétique aux familles.

Tableau 2 Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Schwarze 2004 USA	Décrire les caractéristiques moléculaires de	Série de cas Niveau 4 Grade C	3 Patients avec SED valvulaire cardiaque	Analyse moléculaire	Instabilité de COL1A2 ; mutation non-sens ; introns IVS11, IVS24	Mutation de COL1A2

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Rare autosomal recessive cardiac valvular form of Ehlers-Danlos syndrome results from mutations in the COL1A2 gene that activate the nonsense-mediated RNA decay pathway	SED cardiaque valvulaire					
Malfait 2007 Belgique Three arginine to cysteine substitutions in the pro-alpha (I)-collagen chain cause Ehlers-Danlos syndrome with a propensity to arterial rupture in ear	Décrire les caractéristiques moléculaires de SED à risque de rupture artérielle	Série de cas Niveau 4 Grade C	3 patients avec SED	Analyse moléculaire	Substitutions d'arginine par cystéine, position R296C, R915C	Mutation au niveau de chaîne de collagène pro-alpha I
Giunta 2008 Suisse Spondylocheiro dysplastic form of the Ehlers-Danlos syndrome--an autosomal-recessive entity caused by mutations in the zinc transporter gene SLC39A13.	Décrire les caractéristiques biochimiques en cas de symptômes similaires à SED	Série de cas Niveau 4 Grade C	6 patients avec symptômes similaires à SED	Analyse moléculaire, biochimique	Pyridinolines urinaires ; ratio lysyl pyridinoline / hydroxylysyl pyridinoline ; mutation homozygote c.483_491 del9 au niveau du gène SLC39A13	Mutation du gène SLC39A13
Malfait 2010 Belgique Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome (former EDS type VIB) and adducted thumb clubfoot syndrome (ATCS) represent a single clinical entity caused by mutations in the dermatan-4-sulfotransferase 1 encoding CHST14 gene	Décrire les caractéristiques moléculaires du SED cyphoscoliotique	Série de cas Niveau 4 Grade C	3 patients avec SED cyphoscoliotique	Analyse moléculaire	Mutation avec décalage du cadre de lecture ; gène CHST14 ; duplication de 20 paires de bases	Gène CHST14

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Baumann 2012 Autriche Mutations in FKBP14 cause a variant of Ehlers-Danlos syndrome with progressive kyphoscoliosis, myopathy, and hearing loss.	Décrire les caractéristiques moléculaires du SED cyphoscoliotique	Série de cas Niveau 4 Grade C	4 patients avec SED cyphoscoliotique	Analyse moléculaire	Mutation avec décalage du cadre de lecture, gène FKBP14, mutation hétérozygote	Gène FKBP14
Symoens 2012 Belgique Comprehensive molecular analysis demonstrates type V collagen mutations in over 90% of patients with classic EDS and allows to refine diagnostic criteria	Décrire les caractéristiques moléculaires de SEDc	Etude de cohorte Niveau 2 Grade B	126 patients avec SEDc	Analyse moléculaire	Défaut de collagène type V ; mutations COL5A1, COL5A2	Mutation du collagène type V
Malfait 2013 Belgique Defective initiation of glycosaminoglycan synthesis due to B3GALT6 mutations causes a pleiotropic Ehlers-Danlos-syndrome-like connective tissue disorder	Décrire les caractéristiques moléculaires de pathologies du tissu conjonctif similaire au SED	Série de cas Niveau 4 Grade C	5 patients avec des phénotypes de SED récessifs	Analyse moléculaire	Mutation B3GALT6 ; homozygotie ; mutations faux sens	Mutation B3GALT6
Muller 2013 Autriche Loss of dermatan sulfate epimerase (DSE) function results in musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome	Décrire les caractéristiques moléculaires de SED musculo-contractionnelle	Rapport d'un cas Niveau 4 Grade C	Enfant de 2 ans	Analyse moléculaire	Mutation non-sens ; DSE ; homozygote	Mutation de DSE

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Ritelli 2013 Italie Clinical and molecular characterization of 40 patients with classic Ehlers-Danlos syndrome: identification of 18 COL5A1 and 2 COL5A2 novel mutations.	Décrire les caractéristiques moléculaires du SEDc	Etude de cohorte Niveau 2 Grade B	40 patients avec SEDc	Analyse moléculaire	Mutation COL5A1 ; COL5A2 ; mutation non-sens ; haplo-insuffisance ;	Mutation COL5A1 ; COL5A2 ;
Zou 2014 USA Recessive and dominant mutations in COL12A1 cause a novel EDS/myopathy overlap syndrome in humans and mice	Décrire les caractéristiques moléculaires des pathologies du collagène	Etude de cohorte Niveau 2 Grade B	2 patients avec pathologie du tissu conjonctif	Analyse moléculaire	Mutation dominante, COL12A1 ; mutation homozygote dans le site donneur de l'intron 50 ; production d'un codon stop dans l'exon 51	Mutation COL12A1
Syx 2015 Belgique Genetic heterogeneity and clinical variability in musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by impaired dermatan sulfate biosynthesis.	Décrire les caractéristiques moléculaires du SED musculo-contractionnel	Série de cas Niveau 4 Grade C	4 patients avec SED musculo-contractionnel	Analyse moléculaire	Mutation homozygote CHST14 ; mutation faux sens homozygote DSE ;	Mutation CHST14, DSE
Punetha 2017 USA Novel Col12A1 variant expands the clinical picture of congenital myopathies with extracellular matrix defects	Décrire les caractéristiques moléculaires chez un patient avec hyperlaxité	Rapport d'un cas Niveau 4 Grade C	Fille de 8 ans avec hyperlaxité	Analyse moléculaire	Mutation hétérozygote, faux sens, COL12A1	Mutation COL12A1

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Demirdas 2015 Hollande Recognizing the tenascin-X deficient type of Ehlers-Danlos syndrome: a cross-sectional study in 17 patients.</p>	<p>Décrire les caractéristiques moléculaires chez les SED déficitaires en ténascine X</p>	<p>Etude transversale Niveau 4 Grade C</p>	<p>17 patients avec SED déficitaires en ténascine X</p>	<p>Analyse moléculaire</p>	<p>Gène TNXB ; absence de TNX sérique ; mutation non-sens</p>	<p>Gène TNXB</p>
<p>Giunta 2018 Suisse A cohort of 17 patients with kyphoscoliotic Ehlers-Danlos syndrome caused by biallelic mutations in FKBP14: expansion of the clinical and mutational spectrum and description of the natural history.</p>	<p>Décrire les caractéristiques moléculaires chez les SED cyphoscoliotiques</p>	<p>Série de cas Niveau 4 Grade C</p>	<p>17 patients avec SED cyphoscoliotique</p>	<p>Analyse moléculaire</p>	<p>Mutations bialléliques ; FKBP14 ; B4GALT7, CHST14, FKBP14, PLOD1, PRDM5, RIN2, SLC39A13, ZNF469</p>	<p>Plusieurs gènes cibles</p>
<p>Chiarelli 2018 Italie Transcriptome analysis of skin fibroblasts with dominant negative COL3A1 mutations provides molecular insights into the etiopathology of vascular Ehlers-Danlos syndrome.</p>	<p>Décrire les caractéristiques moléculaires des SED vasculaires</p>	<p>Série de cas Niveau 4 Grade C</p>	<p>3 patients avec SED vasculaire</p>	<p>Analyse moléculaire</p>	<p>Mutations COL3A1 dominantes négatives ; 281 gènes sous-régulés et 688 gènes sur-régulés ; régulation des réparations de l'ADN, réparation du mismatch de l'ADN</p>	<p>Mutation COL3A1</p>
<p>Zoppi 2018 Italie Dermal fibroblast-to-myofibroblast transition sustained by $\alpha v \beta 3$ integrin-ILK-Snail1/Slug signaling is a common feature for hypermobile Ehlers-Danlos</p>	<p>Caractériser les transitions histologiques dans les SED</p>	<p>Série de cas Niveau 4 Grade C</p>	<p>17 patients avec SED</p>	<p>Biopsie cutanée</p>	<p>Transition vers un morphotype « myofibroblaste » ; sécrétion de molécules qui vont orienter le phénotype ; modification du</p>	<p>Modification du morphotype des fibroblastes dans les SED</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
syndrome and hypermobility spectrum disorders.					cytosquelette ; facteur de transcription Snail/Slug	
Zweers, 2003 Haploinsufficiency of TNXB is associated with hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome	Discuter l'impact des mutations hétérozygotes de TNXB	Série de cas Niveau 4 Grade C	20 patients avec SEDh	Analyse moléculaire	Mutation TNXB ; SED à transmission récessive ; déficience complète, hypermobilité articulaire marquée ; TNX sérique réduit ; mutation avec troncature de TNXB ; association haploinsuffisance de TNXB et hypermobilité articulaire ; Insertion [GT44906] ; délétion [AA56063] dans l'exon 8 ; délétion de 30 kb ; subluxation articulaire ; douleur musculosquelettique chronique	Variants hétérozygotes du gène TXNB avec insertion [GT44906] et délétion [AA56063] dans l'exon 8
Chiarelli, 2016, Transcriptome-Wide Expression Profiling in Skin Fibroblasts of Patients with Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility Type	Apporter des arguments physiopathologiques à l'apparement du type hypermobile aux autres SED + Premiers éléments physiopathologiques	Série de cas Niveau 4 Grade C	5 patientes adultes avec SED de type hypermobile	Biopsie cutanée avec culture de fibroblastes	Microscopie par immunofluorescence, marquage par microarray ; PCR quantitative ; douleur intense réfractaire aux opioïdes ; accumulation COLLI	Désorganisation des protéines de la matrice extracellulaire et défaut d'expression des récepteurs aux intégrines à

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
					dans le cytoplasme ; pas d'assemblage de COL13A1 et COL13A2 dans la matrice extracellulaire des patients avec SED ; manque de récepteur au collagène et à la fibronectine, intégrine $\alpha 2\beta 1$ et $\alpha 5\beta 1$; gènes sur-régulés impliqués dans la réponse immune, les processus d'oxydoréduction, le métabolisme des xénobiotiques par CYP450 ; diminution IL6, atteinte de la voie PI3K AKT, JAK-STAT et de la différenciation des ostéoclastes	la surface des fibroblastes

Physiopathologie :

Les syndromes d'Ehlers-Danlos (SED) sont des maladies héréditaires du tissu conjonctif. Les tissus conjonctifs sont des tissus qui ont pour principale fonction de servir de soutien et de protéger les autres tissus corporels. Ils représentent une très grande partie des tissus de l'organisme. Ils sont formés de cellules et d'une matrice extracellulaire (ME). Cette matrice extra-cellulaire a non seulement un rôle de support permettant de donner leur propriétés mécaniques aux tissus, mais également des rôles dans la régulation du comportement des cellules des tissus conjonctifs, en modulant leur migration, leur prolifération et leur différenciation. La matrice extracellulaire permet par ailleurs la diffusion de petites molécules et sert de réservoir de facteurs de croissance et de chémokines. La composition et la structure de la matrice extra-cellulaire varient selon les

fonctions et les besoins de chaque tissu. La matrice extra-cellulaire est constituée d'un enchevêtrement complexe de protéines fibreuses (collagène, élastine, fibronectine,...) baignant dans un gel polysaccharidique hydraté (glycosaminoglycanes et protéoglycanes), le tout assemblé en un réseau organisé.

Définition :

Les SED sont un groupe hétérogène de maladies héréditaires du tissu conjonctif caractérisées par la triade : hyperlaxité articulaire, hyperélasticité cutanée et fragilité des tissus conjonctifs. Ils sont majoritairement dûs à des anomalies de la biosynthèse et/ou de la structure de protéines de la matrice extracellulaire. Leur prévalence d'ensemble en population générale est estimée à 1 pour 5 000, ce qui en fait des maladies rares. Il est primordial de distinguer les différents types de SED car ils n'exposent pas aux mêmes complications et leur pronostic et leur prise en charge sont donc différents. Une classification actualisée identifiant 13 types de SED a été établie et publiée en 2017 par un consortium international et fait désormais référence. Elle remplace la classification de Villefranche qui était utilisée depuis 1998. Le diagnostic de chaque type de SED, y compris le SEDh, repose sur des critères définis.

4.2 Classification internationale 2017 des 13 types de SED NV: critères diagnostiques et aspects génétiques

C'est en raison de nouvelles données sur la génétique des SED et de nouvelles descriptions cliniques que la nosologie a dû être actualisée en 2017.

Classification :

Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile (SEDh) est le type le plus fréquent. Ses bases moléculaires génétiques ne sont pas encore identifiées. Il semble se transmettre sur le mode autosomique dominant et être plus fréquent chez les femmes. Il se manifeste par une hyperlaxité articulaire généralisée, des entorses, des (sub)luxations à répétition et un tableau douloureux chronique retentissant sur la qualité de vie (limitation des capacités physiques). Le score de Beighton est un des moyens simples de mesurer l'hyperlaxité articulaire. Les patients décrivent des douleurs articulaires, musculaires, rachidiennes, mais aussi abdominales, pelviennes ou des céphalées. Une composante neuropathique est souvent retrouvée au score DN4 avec parfois des tableaux d'hyperalgésie généralisée. Les patients atteints de SEDh présentent des répercussions psychosociales pouvant conduire à des syndromes anxio-dépressifs et à des attitudes d'évitement des situations à risque de récurrence d'entorses ou de luxations (allant parfois jusqu'à la kinésiophobie). D'autres symptômes moins spécifiques sont décrits dans le SEDh : fatigabilité anormale, troubles de la proprioception, maladresse, syndrome de déficit postural, anomalies de statique rachidienne, symptômes digestifs (troubles fonctionnels intestinaux, hernies et prolapsus), troubles vésico-sphinctériens, résistance aux anesthésiques locaux... En conséquence, la prise en charge de ces patients est complexe et pluridisciplinaire (1).

Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type classique (SEDC) est une pathologie autosomique dominante, due à une mutation hétérozygote simple dans un des gènes codant pour les chaînes du collagène 5. Il se manifeste par une hyperlaxité articulaire généralisée et une atteinte cutanée caractéristique : peau douce et veloutée, hyperextensible, très fragile ; hématomes ; cicatrices papyracées atrophiques et pseudotumeurs molluscoïdes.

Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type classic-like (SEDCI) dû à un déficit en ténascine X, est proche du SEDC, mais s'en distingue par sa transmission autosomique récessive, l'atteinte neuromusculaire et l'absence de cicatrices atrophiques.

Le SED syndrome d'Ehlers-Danlos de type vasculaire (SEDv) est une pathologie autosomique dominante, dûe à des mutations dans le gène *COL3A1* (exceptionnellement *COL1A1*). Les patients ont souvent un morphotype (général et facial) évocateur et une peau très fine laissant apparaître le réseau veineux sous-cutané. Ils sont exposés à des complications pouvant engager le pronostic vital : complications artérielles (dissection, anévrisme ou fistule artério-veineuse), perforations coliques spontanées, pneumothorax et risque de fragilité de la paroi utérine (en particulier lors de l'accouchement).

Le SED syndrome d'Ehlers-Danlos de type cyphoscoliotique (SEDk), de transmission autosomique récessive, est responsable d'une hypotonie musculaire congénitale, d'une cyphoscoliose congénitale sévère, d'une hyperlaxité articulaire et expose à des complications artérielles. Il est dû soit à des mutations du gène *PLOD1* (codant pour la lysyl-hydroxylase 1), associées à des cicatrices atrophiques et une fragilité oculaire pouvant aller du décollement de rétine à la rupture du globe, soit à des mutations du gène *FKBP14* (codant pour la FK506-binding protein 14), associées alors à une possible surdité congénitale et une atrophie musculaire.

Le SED syndrome d'Ehlers-Danlos de type arthrochaliasique (SEDa) est dû à des mutations dans les gènes codant pour les chaînes du collagène 1. Les patients présentent des luxations congénitales de hanches, une hyperlaxité articulaire compliquée d'entorses et de luxations, une peau fragile et hyperextensible avec des cicatrices atrophiques, une hypotonie musculaire et une cyphoscoliose.

Le SED syndrome d'Ehlers-Danlos de type dermatosparaxis (SEDd), de transmission autosomique récessive est dû à un déficit de l'enzyme chargée du clivage du procollagène de type 1 (codée par le gène *ADAMTS2*). Il se manifeste par une fragilité cutanée extrême, de nombreux plis cutanés (proche des cutis laxa), des hernies abdominales, un retard de croissance et des traits morphologiques faciaux évocateurs (cf tableau ci-dessous). Il expose à des complications périnatales engageant d'meblée le pronostic natal, liées à la fragilité du tissu conjonctif.

Le SED syndrome d'Ehlers-Danlos de type spondylodysplasique (SEDsp), de transmission autosomique récessive, est responsable d'une petite taille, d'une incurvation des membres, d'une hypotonie musculaire et rarement d'un retard psychomoteur. Des anomalies sont retrouvées sur les radiographies osseuses. Il est dû à des mutations soit dans le gène *B4GALT7* (associé à une synostose radio-ulnaire), soit dans le gène *B3GALT6* (associé alors à une cyphoscoliose précoce, de possibles contractures, une ostéoporose, des anévrismes de l'aorte et des sclérotiques bleutées), soit dans le gène *SLC39A13* (avec atrophie de l'éminence thénar, cocontractures digitales et sclérotiques bleutées).

Le SED syndrome d'Ehlers-Danlos de type « musculocontractural » (SED mc), de transmission autosomique récessive, est évoqué devant des contractures congénitales en adduction-flexion, des pieds équinovarus, des luxations récurrentes, une déformation thoracique, des pneumothorax, une fragilité cutanée avec cicatrices atrophiques et des troubles ophtalmologiques. Il est du le plus souvent à des mutations du gène *CHST14*, et exceptionnellement du gène *DSE*.

Le Brittle Cornea Syndrome (BCS), de transmission autosomique récessive, est due à des mutations dans les gènes *ZNF469* et *PRDM5*. Il se manifeste par des signes ophtalmologiques sévères (fragilité des tissus), une surdité et des troubles musculo-squelettiques.

Le SED syndrome d'Ehlers-Danlos de type myopathique (SEDm) se manifeste par une hypotonie musculaire congénitale, des contractures articulaires proximales, une hyperlaxité des articulations distales et un retard de développement moteur. Il est dû à des mutations dans le gène *COL12A1*.

Le SED syndrome d'Ehlers-Danlos de type parodontal (SEDp), de transmission autosomique dominante, entraine une p riodontopathie précoce sévère et prédispose aux infections. Les patients présentent des plaques d'hématomes pr tibiaux. Il est dû à des mutations dans les gènes *C1R* ou *C1S*.

Le SED syndrome d'Ehlers-Danlos de type cardiaque valvulaire, de transmission autosomique récessive, est dû à des mutations du gène *COL1A2* et responsable d'une valvulopathie sévère progressive.

Devant une suspicion de SED, l'interrogatoire recherche

- Des antécédents familiaux de SED ( tablir un arbre généalogique).
- Des symptômes évocateurs, en particulier hyperextensibilité cutanée, cicatrices atrophiques, vergetures profuses, hématomes anormaux, gingivorragies, épistaxis anormaux, douleurs articulaires, contorsionnisme, entorses, luxations, chutes fréquentes, valvulopathie cardiaque, dilatation vasculaire, fragilité tissulaire (prolapsus pelvien précoce, hernies abdominales, rupture colique/u rine/vasculaire).
- Des signes généraux : asthénie, fatigabilité anormale.
- Des signes évocateurs de diagnostics différentiels, principalement causes neuromusculaires et rhumatologiques: crampes, faiblesse musculaire, ptosis, évolutivité selon l'horaire de la journée, troubles de déglutition, signes inflammatoires articulaires, aphtes, éruptions cutanées type lupiques, uvéite, sécheresse oculaire...

L'examen physique recherche des signes d'atteinte spécifique :

- Le score de Beighton est mesuré ; le score de Bulb na peut être associé.
- Cicatrices inesthétiques (cicatrices atrophiques), vergetures profuses, papules piézogéniques
- Hyperélasticité cutanée (mesure réalisée sur 5 zones)
- Peau fine légèrement transparente laissant apparaître le réseau vasculaire sous cutané
- Affaissement des voûtes plantaires, gibbosité, déformation du pectus, protrusion abdominale
- Examen neurologique (Gowers, testing musculaire, ROT, tests vestibulaires, ...)

- Palpation abdominale (hernie abdominale ou inguinale)
- Fragilité oculaire

Le médecin évalue l'impact sur la qualité de vie :

- Syndrome douloureux
- Retentissement psychologique, scolaire ou socio-professionnel
- Dépression

En pratique : l'interrogatoire et l'examen clinique recommandés devant une suspicion de SED sont résumés dans la fiche clinique en [annexe 3](#), que le praticien peut utiliser en consultation. Ce document pourra servir de document de transmission d'informations médicales entre les différents spécialistes.

Un tutoriel sur l'évaluation de l'hyperlaxité articulaire est disponible sur le site de la filière OSCAR.

Les critères diagnostiques rapportés dans la classification internationale de 2017 sont rappelés dans le tableau ci-dessous (1) :

Types	Critères	Gènes concernés	Mode de transmission génétique
SED classique (SEDc)	<p>Critères diagnostiques majeurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyperextensibilité cutanée avec une cicatrisation atrophique - Hyperlaxité articulaire généralisée <p>Critères diagnostiques mineurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contusions faciles, - Peau douce et molle, - Fragilité cutanée, - Pseudotumeurs molluscoïdes, - Sphéroïdes sous-cutanées, - Hernies ou antécédents de hernies, - Epicanthus, - Présence de complications de l'hypermobilité articulaire (luxations, subluxations, douleurs), - Présence de parents au premier degré qui remplissent les critères cliniques. 	<p>COL5A1/2, COL1A1</p>	<p>TAD</p>

Syndrome d'Ehlers-Danlos Non Vasculaire

	<p>Le diagnostic suggérant un type classique nécessite au minimum :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 critères majeurs : Hyperextensibilité + cicatrisation + hypermobilité généralisée - et/ou au moins trois critères mineurs 		
SED classique like (SEDcl)	<p>Critères diagnostiques majeurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyperextensibilité cutanée avec texture cutanée veloutée sans cicatrisation atrophique ; - Hypermobilité articulaire généralisée avec ou sans luxations récidivantes (principalement de l'épaule et de la cheville) - Peau avec des contusions faciles ou des ecchymoses spontanées <p>Critères diagnostiques mineurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Déformations du pied : avant-pied large/potelé, brachydactylie avec excès de peau, pied plat, hallux valgus, papules piézo-géniques - Œdèmes des membres inférieurs en l'absence de défaillance cardiaque, - Faiblesse modérée des muscles proximaux et distaux, - Polyneuropathie axonale, - Atrophie des muscles des mains et des pieds, - Mains acrogériques, doigts en marteau, clinodactylie, brachydactylie - Prolapsus rectal, vaginal ou utérin <p>Le diagnostic suggérant un type classique nécessite au minimum :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les 3 critères majeurs - Une histoire familiale compatible avec une transmission autosomique récessive 	TNXB	TAR
SED cardiaque valvulaire (SEDcv)	<p>Critères diagnostiques majeurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atteinte cardiaque-valvulaire sévère progressive (valve aortique, valve mitrale), - Atteinte cutanée : hyperextensibilité de la peau, cicatrices atrophiques, peau fine, contusions faciles - Hyperlaxité articulaire (généralisée ou restreinte aux petites articulations) <p>Critères diagnostiques mineurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hernie inguinale - Déformation du pectus : notamment pectus excavatum, - Luxation articulaire 	COL1A2	TAR

	<ul style="list-style-type: none"> - Déformation du pied : pied plat, pied valgus, hallux valgus <p>Diagnostic suggérant un type cardiaque-valvulaire nécessitant au minimum :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atteinte cardiaque-valvulaire sévère progressive + une histoire familiale compatible avec une transmission autosomique récessive - Un autre critère majeur et/ou au moins deux critères mineurs 		
SED vasculaire (SEDv)	<p>Critères diagnostiques majeurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédent familial de SED vasculaire avec un variant causal de <i>COL3A1</i> documenté - Rupture artérielle à un jeune âge - Perforation sigmoïdienne spontanée en l'absence de pathologie diverticulaire ou d'autre pathologie intestinale connue - Rupture utérine pendant le troisième trimestre en l'absence d'antécédent de césarienne et/ou de déchirure périnéale sévère péripartum - Fistule entre le sinus caverneux et la carotide en l'absence de traumatisme <p>Critères diagnostiques mineurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contusions sans lien avec un traumatisme connu et/ou sur un site inhabituel comme le dos et la joue - Peau fine et transparente avec un réseau veineux mieux visible, - Apparence faciale caractéristique - Pneumothorax spontané - Acrogeria - Pied en varus équin - Luxation congénitale de hanches - Hyperlaxité des petites articulations - Rupture des tendons et des muscles - Kératocône - Rétraction et fragilité gingivales - Apparition précoce de varices (femme de moins de 30 ans, nullipare) <p>Le diagnostic suggérant un type vasculaire nécessite au minimum :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Histoire familiale de SED vasculaire - Rupture artérielle ou dissection chez des personnes de moins de 40 ans - Rupture inexpliquée du sigmoïde ou pneumothorax spontané en présence d'autres signes cohérents avec un SED vasculaire 	<i>COL3A1, COL1A1</i>	<i>TAD</i>

SED hypermobile (SEDh) ¹	<ul style="list-style-type: none"> - <u>cf. en annexe 3 qui détaille la checklist destinée aux médecins de toute spécialité afin d'être en mesure de diagnostiquer un SEDh</u> 	Inconnu	TAD
SED arthrochalasique	<p>Critères diagnostiques majeurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Luxation congénitale de hanche bilatérale - Hyperlaxité articulaire généralisée sévère avec de multiples luxations et subluxations - Hyperextensibilité cutanée <p>Critères diagnostiques mineurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypotonie musculaire - Cyphoscoliose - Ostéopénie modérée radiologique - Tendance aux contusions <p>Le diagnostic suggérant un type arthrochalasie nécessite au minimum :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une luxation congénitale de hanche bilatérale - Une hyperextensibilité cutanée ou une hypermobilité articulaire généralisée sévère avec de multiples luxations et subluxations avec au moins 2 critères mineurs 	COL1A1, COL1A2	TAD
SED dermatosparaxis	<p>Critères diagnostiques majeurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fragilité cutanée extrême avec des déchirures cutanées congénitales ou postnatales - Signes cranio-faciaux caractéristiques évidents à la naissance ou dans la petite enfance ou évoluant durant l'enfance : yeux bouffis proéminents et protubérants, œdème des paupières et excès de peau périorbitaire, épicanthus, Fentes palpébrales obliques en bas et en dehors, sclérotiques bleutées, fontanelles larges et/ou larges sutures crâniennes, retard de fermeture des fontanelles, hypoplasie du menton - Peau laxo, redondante avec des plis excessifs au niveau des poignets et des chevilles - Accentuation des plis palmaires 	ADAMTS2	TAR

¹ Il existe une checklist destinée aux médecins de toutes spécialités afin d'être en mesure de diagnostiquer un SEDh : se référer à l'Annexe 3. Critères diagnostiques pour le Syndrome d'Ehlers-Danlos Hypermobile (SEDh) : checklist destinée aux médecins de toutes spécialités afin d'être en mesure de diagnostiquer un SEDh

	<ul style="list-style-type: none"> - Prédilection aux contusions sévères avec un risque d'hématomes sous-cutanés et d'hémorragies - Hernie ombilicale - Retard de croissance postnatal - Petits membres, mains et pieds - Complications périnatales dues à la fragilité du tissu conjonctif <p>Critères diagnostiques mineurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Peau douce ou veloutée - Hyperextensibilité cutanée - Cicatrices atrophiques - Hypermobilité généralisée articulaire - Complications dues à une fragilité viscérale : rupture vésicale, diaphragmatique, prolapsus rectal - Retard de développement moteur - Ostéopénie - Hirsutisme - Anomalies des dents - Troubles de la réfraction : myopie, astigmatisme - Strabisme <p>Le diagnostic suggérant un type dermatosparaxis nécessite au minimum :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fragilité cutanée extrême associée à des signes cranio-faciaux caractéristiques - ET : un autre critère majeur et/ou 3 critères mineurs 		
<p>SED cyphoscoliotique</p>	<p>Critères diagnostiques majeurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypotonie musculaire congénitale - Cyphoscoliose congénitale ou de survenue précoce (progressive ou non progressive) - Hypermobilité articulaire généralisée avec luxations / subluxations (épaules, hanches, genoux en particulier) <p>Critères diagnostiques mineurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une hyperextensibilité cutanée - Tendance à faire des contusions cutanées - Rupture ou anévrisme d'une artère de moyen calibre - Ostéopénie / ostéoporose - Sclérotiques bleues 	<p><i>PLOD1, FKBP14</i></p>	<p><i>TAR</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Hernie ombilicale ou inguinale - Déformation du thorax - Habitus marfanoïde - Pieds en varus équins - Troubles de la réfraction : myopie, hypermétropie - Critères mineurs spécifiques du gène impliqué : <i>PLOD1</i> (fragilité cutanée, cicatrisation difficile et atrophique ; fragilité des sclérotiques et oculaire ; microcornée ; dysmorphie faciale) ; <i>FKBP14</i> (surdité congénitale mixte, de transmission ou de conduction ; hyperkératose folliculaire ; atrophie musculaire ; diverticules de la vessie) <p>Le diagnostic suggérant un type cyphoscoliotique nécessite au minimum :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypotonie musculaire congénitale + cyphoscoliose congénitale ou de survenue précoce - Une hypermobilité articulaire généralisée associés ou non avec 3 critères mineurs 		
<p>Brittle Cornea Syndrome</p>	<p>Critères diagnostiques majeurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cornée fine avec ou sans rupture (épaisseur centrale de la cornée souvent < 400µ) - Kératocône progressif d'apparition précoce - Kératoglobe progressif d'apparition précoce - Sclérotiques bleues <p>Critères diagnostiques mineurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Énucléation ou cicatrice cornéenne résultant d'une rupture antérieure - Perte progressive de la profondeur du stroma cornéen notamment dans la cornée centrale - Myopie importante avec une longueur axiale normale ou modérément augmentée - Décollement de rétine - Surdité souvent mixte de conduction et de transmission avec atteinte plus sévère des hautes fréquences (audiogramme « en pente » pour les sons purs) - Membrane tympanique hypercompliante - Dysplasie développementale de la hanche - Hypotonie dans l'enfance (modérée si présente) - Scoliose 	<p><i>ZNF469,</i> <i>PRDM5</i></p>	<p>TAR</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Arachnodactylie - Hypermobilité des articulations distales - Pieds en varus équins, hallux valgus - Contracture modérée des doigts (particulièrement du 5^{ème}) - Peau transparente, douce, veloutée <p>Le diagnostic suggérant un Brittle Cornea Syndrome nécessite au minimum :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cornée fine avec ou sans rupture (épaisseur centrale de la cornée souvent < 100µ) - ET : Soit au moins un autre critère majeur et/ou 3 critères mineurs 		
<p>SED spondylodysplasique</p>	<p>Critères diagnostiques majeurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Petite taille (qui se majore pendant l'enfance) - Hypotonie musculaire (allant de la forme congénitale sévère à une forme plus tardive modérée) - Membres incurvés <p>Critères diagnostiques mineurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyperextensibilité de la peau, peau douce, molle, transparente et fine - Pieds en varus équins - Retard de développement moteur - Ostéopénie - Retard de développement cognitif - Critères spécifiques du gène <i>B4GALT7</i> : synostose radio-ulnaire ; contracture bilatérale de l'épaule ou mouvement limité de l'épaule, hypermobilité articulaire généralisée, pli palmaire transverse unique, signes cranio-faciaux caractéristiques, signes radiologiques caractéristiques, hypermétropie sévère, opacité cornéenne - Critères spécifiques du gène <i>B3GALT6</i> : cyphoscoliose (congénitale ou précoce, progressive) ; hypermobilité articulaire généralisée ou limitée aux articulations distales avec luxations articulaires ; contractures articulaires (congénitales ou progressives, notamment des mains) ; doigts particuliers (minces, effilés, arachnodactylie, avec de larges phalanges distales), pieds en varus équins, signes cranio-faciaux caractéristiques, décoloration des dents, dents dysplasiques, signes radiologiques caractéristiques, ostéoporose avec de multiples fractures spontanées, anévrisme de l'aorte ascendante, hypoplasie pulmonaire, pathologie restrictive du poumon - Critères spécifiques du gène <i>SLC39A13</i> : yeux protubérants avec sclérotiques bleues ; mains avec paumes ridées, atrophie des éminences 	<p><i>B4GALT7,</i> <i>B3GALT6,</i> <i>SLC39A13</i></p>	<p>TAR</p>

Syndrome d'Ehlers-Danlos Non Vasculaire

	<p>thénars et doigts effilés, hypermobilité des articulations distales, signes radiologiques caractéristiques</p> <p>Le diagnostic suggérant un type spondylodysplasique nécessite au minimum :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Petite taille associée à une hypotonie musculaire - Anomalies radiologiques caractéristiques et au moins 3 critères mineurs (généraux ou spécifiques) 		
SED « musculocontractural »	<p>Critères diagnostiques majeurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contractures multiples congénitales, caractéristiques avec des contractures en adduction / flexion et/ou pieds en varus équin - Signes cranio-faciaux caractéristiques évidents à la naissance ou dans la petite enfance - Signes cutanés caractéristiques incluant l'hyperextensibilité cutanée, la capacité à faire facilement des contusions, une fragilité cutanée avec des cicatrices atrophiques, paumes plus ridées <p>Critères diagnostiques mineurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Luxations chroniques ou récidivantes - Déformations du thorax (plat, pectus excavatum) - Déformations vertébrales (scoliose, cyphoscoliose) - Doigts particuliers (fins, effilés, cylindriques) - Déformations progressives des pieds - Grandes hématomes sous-cutanés - Diverticules coliques - Pneumothorax ou hémopneumothorax - Néphrolithiase ou cystolithiase - Hydronéphrose - Cryptorchidie - Strabisme - Troubles de réfraction : myopie, astigmatisme - Glaucome, pression intraoculaire élevée <p>Le diagnostic suggérant un type musculocontractural nécessite au minimum :</p> <ul style="list-style-type: none"> - À la naissance ou dans la petite enfance : contractures congénitales multiples et signes cranio-faciaux caractéristiques - À l'adolescence et à l'âge adulte : contractures congénitales multiples et signes cutanés caractéristiques 	CHST14, DSE	TAR
SED myopathique	Critères diagnostiques majeurs :	COL12A1	

	<ul style="list-style-type: none"> - Hypotonie musculaire congénitale et/ou atrophie musculaire qui s'améliore avec l'âge - Contractures des articulations proximales (genou, hanche, épaule) - Hypermobilité des articulations distales <p>Critères diagnostiques mineurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Peau douce, molle - Cicatrisation atrophique - Retard de développement moteur - Myopathie à la biopsie musculaire <p>Le diagnostic suggérant un type myopathique nécessite au minimum :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypotonie musculaire congénitale et/ou atrophie musculaire qui s'améliore avec l'âge - Soit un autre critère majeur et/ou trois critères mineurs 		<p><i>TAR ou TAD</i></p>
<p>SED parodontal</p>	<p>Critères diagnostiques majeurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Parodontite sévère de survenue précoce (enfance ou adolescence) - Détachement gingival - Plaques pré-tibiales - Histoire familiale de parents au 1^{er} degré remplissant les critères cliniques <p>Critères diagnostiques mineurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contusions faciles - Hypermobilité articulaire principalement au niveau distal - Hyperextensibilité et fragilité cutanée - Cicatrisation anormale (atrophique ou large) - Risque augmenté d'infections - Hernies - Signes faciaux marfanoïdes - Acrogéria - Vascularisation proéminente <p>Le diagnostic suggérant un type parodontal nécessite au minimum :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Parodontite sévère de survenue précoce (enfance ou adolescence) ou détachement gingival - Au moins 2 autres critères majeurs et un critère mineur 	<p><i>C1R, C1S</i></p>	<p><i>TAD</i></p>

Génétique :

Devant le chevauchement phénotypique des différents types de SED, le diagnostic final repose sur la confirmation moléculaire du diagnostic. A ce jour, les gènes connus dans les différents SED codent majoritairement pour des protéines impliquées dans la constitution de la matrice extracellulaire (collagènes fibrillaires ou enzymes impliquées dans la biosynthèse de ces collagènes ou enzymes modifiant les constituants de la matrice extracellulaire).

Cette confirmation génétique reste malheureusement à ce jour impossible pour le type SEDh, seul type dont la base moléculaire est toujours inconnue. En effet, seule une petite minorité de cas peut être rapportée à des variants du gène *TNXB*, codant pour la tenascin-X, glycoprotéine de la matrice extracellulaire (estimés à maximum 5%). Une famille a été décrite avec un variant du gène *COL3A1*, normalement impliqué dans les formes vasculaires de SED et 4 cas (sur 230 analysés) ont été identifiées comme porteurs de variants rares, de signification encore inconnue, dans le gène *LZTS1* (2–4). La plupart des patients avec SEDh restent donc sans diagnostic moléculaire disponible, alors qu'il s'agit de la forme la plus fréquente de SED.

Néanmoins, du fait de son chevauchement avec les autres types de SED, le SEDh reste considéré comme une pathologie liée à une atteinte de la matrice extracellulaire. Des publications récentes apportent des arguments en faveur de cette hypothèse clinique (5–21). L'analyse immuno-histologique de biopsies cutanées de 5 patientes présentant un tableau de SEDh a montré une désorganisation de plusieurs composants de la matrice extracellulaire, dont les collagènes, mais aussi des intégrines, récepteurs cellulaires membranaires se liant à de nombreux composants de la matrice extracellulaire. L'analyse du transcriptome a montré une expression dysrégulée de gènes impliqués dans l'homéostasie du tissu conjonctif. De plus, les fibroblastes cutanés des patients avec SED présentent un phénotype semblable à celui des myofibroblastes, caractérisé par l'organisation d'un cytosquelette d'actine α , une capacité de migration accrue et des niveaux d'expression augmentés de la métalloprotéinase-9 dégradant les composants de la matrice extra-cellulaire. Néanmoins, beaucoup de travail reste à faire pour corroborer et améliorer ces premiers résultats, afin de mieux comprendre la physiopathologie du SEDh. A ce stade ces examens ne peuvent pas être utilisés pour la démarche diagnostique.

Des études génétiques sont proposées aux patients qui remplissent les critères diagnostiques de l'un des 12 types de SED dont les bases moléculaires sont désormais bien connues. Seul le SEDh ne dispose pas de test génétique de confirmation, d'où l'importance des critères diagnostiques cliniques. Cependant des études génétiques sont proposées dans certaines familles de SEDh afin de ne pas méconnaître une forme atypique de SED à risque de complications sévères. De plus des stratégies d'identification de nouveaux gènes dans le SEDh sont en développement.

4.3 Principaux diagnostics différentiels du SEDh

Les diagnostics différentiels sont nombreux (4). L'utilisation des nouveaux critères diagnostiques prend ici toute son importance et permet d'éviter certaines confusions.

Tableau 1: Principaux diagnostics différentiels

Diagnostiques différentiels SANS déficience intellectuelle
Pathologies du spectre de l'hypermobilité
Fibromyalgie
Arthropathies dégénératives chroniques acquises au cours de la vie
Pathologies rhumatologiques inflammatoires ou auto-immunes
Hétérotopies nodulaires périventriculaires (si épilepsie)
Myopathies avec hyperlaxité articulaire
Ostéogénèse imparfaite (si fractures multiples, sclérotiques bleues)
Syndrome de Marfan (ectopie du cristallin, grande taille avec morphotype longiligne, pectus, scoliose, dilatation de l'aorte,...)
Syndrome de Loews-Dietz (si craniosténose, lèvre bifide, anévrismes et tortuosités artérielles)
Syndrome de Silverman* ou de Münchhausen

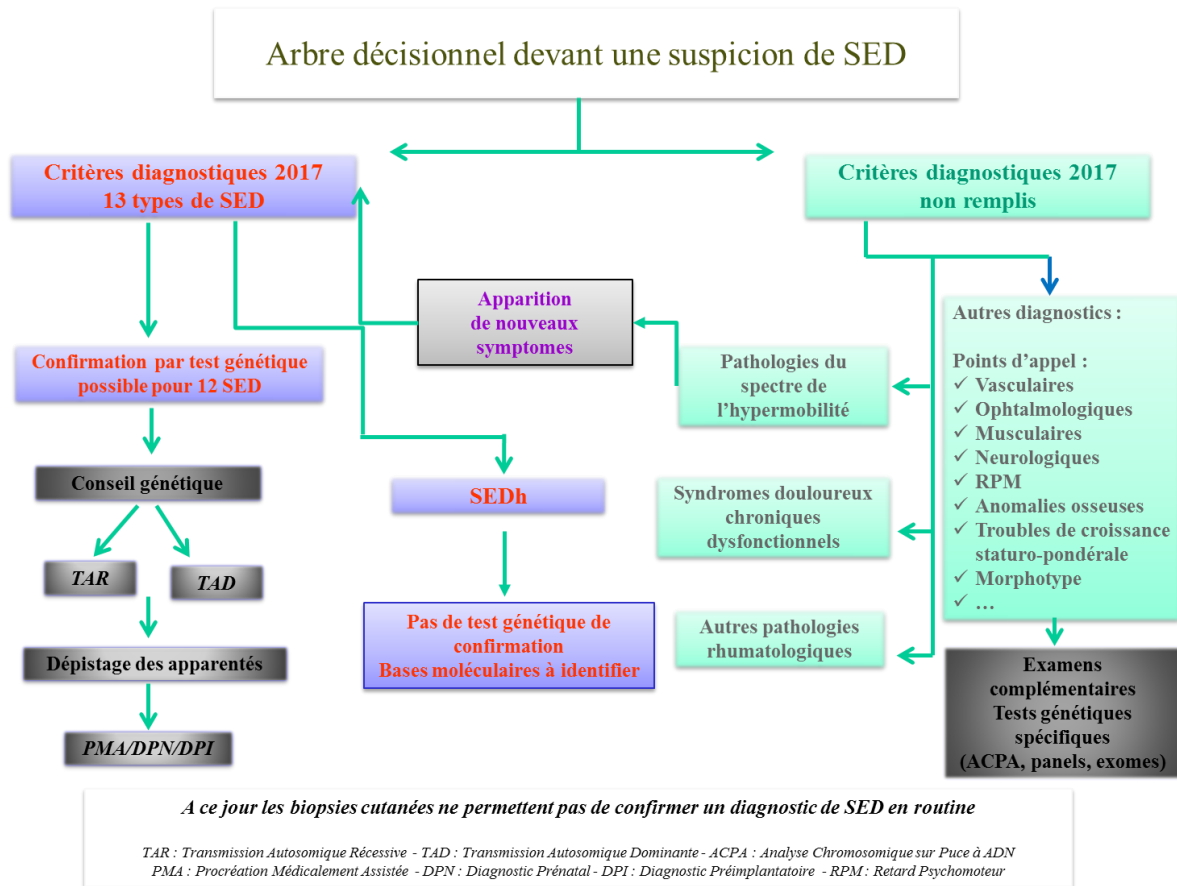
*NB : concernant le syndrome de Silvermann, la question d'un type de SED NV en diagnostic différentiel se pose en cas d'ecchymoses/hématomes non expliqués chez un nourrisson. La survenue de fractures précoces inexpliquées n'est pas un critère de SED NV et doit orienter vers le syndrome de Silvermann ou d'autres diagnostics différentiels de celui-ci (ostéogénèse imparfaite, hypophosphatasie, ...).

Diagnostiques différentiels AVEC déficience intellectuelle
Pathologies génétiques syndromiques comme le syndrome de l'X fragile, le syndrome de Lujan-Fryns, syndrome de Shprintzen Goldberg, le spectre des mutations <i>KANSL1</i> ,... par exemple
Pathologies métaboliques (Menkès, CDG syndromes, ...)
Pathologies génétiques syndromiques dues à des anomalies chromosomiques

4.4 « Indication » des tests génétiques : Place et apport de la biopsie cutanée

« Indication » des tests génétiques :

L'arbre décisionnel suivant a été proposé devant une suspicion de SED (4) :



Il existe des panels de gènes incluant l'ensemble des gènes connus pour être impliqués dans les SED. Cependant toute démarche d'étude génétique doit pour l'instant être réalisée dans le cadre d'une consultation de génétique spécialisée dans les SED et dans un processus de RCP. Les résultats sont souvent d'interprétation difficile et nécessitent non seulement d'examiner les familles des cas index et des analyses complémentaires en recherche. La majorité des SEDh n'ont pour l'instant pas de réponse formelle à l'issue des tests disponibles à ce jour (variations de signification inconnue).

Ces panels étant peu rentables dans les SEDh, il n'est pas recommandé pour le moment de le proposer aux patients présentant une pathologie du spectre de l'hypermobilité.

Dans les autres types de SED, la rentabilité est très bonne et les difficultés d'interprétation nettement moins importantes ; l'étude génétique a tout son sens pour ces cas.

4.5 Annnonce diagnostique et accompagnement psychologique

Il s'agit d'une double annonce : celle de la maladie chronique et celle de son origine génétique même si elle n'est pas toujours identifiée.

Les circonstances de l'annonce vont avoir une incidence directe sur le processus d'adaptation personnelle et familiale à la maladie à long terme. Il convient donc de prendre le temps de l'annonce et de revoir le patient dans un deuxième temps, ou plus si nécessaire, pour répondre de nouveau à ses questions. Pour un enfant, il est souhaitable que les deux parents soient

présents. A l'adolescence, un entretien individuel est nécessaire pour lui permettre de formuler ses questions et l'informer qu'il peut le faire plus tard, si besoin.

L'explication de l'origine génétique doit être fournie avec tact et prudence. Il faut faire comprendre le mode de transmission par l'un des parents (en cas de transmission autosomique dominante) : probabilité que l'enfant soit atteint de 50% en évitant toute notion de culpabilité du parent conducteur.

Une prise en charge psychologique personnalisée doit être systématiquement proposée dès l'annonce du diagnostic.

Les patients atteints de syndrome d'Ehlers-Danlos sont confrontés à un certain nombre de difficultés. Les identifier permet une prise en charge individualisée de chaque patient.

Une grande majorité des patients doit tout d'abord faire face à une errance diagnostique qui peut durer des années. Cette période d'incertitude s'accompagne souvent de l'incompréhension de l'entourage (famille, amis, employeur ou milieu scolaire). Le diagnostic, lorsqu'il est posé, est perçu en général comme un soulagement et une reconnaissance de la réalité de leurs symptômes.

Des douleurs et une fatigue sont souvent présentes et intenses. Cependant elles sont fluctuantes et donc difficiles à comprendre par l'entourage, notamment par l'employeur ou le milieu scolaire. Les patients peuvent aussi souffrir de symptômes anxieux et/ou dépressifs. La double approche, psychologique et médicamenteuse, est très souvent bénéfique pour les patients. Certains médicaments peuvent améliorer la symptomatologie mais sont parfois mal tolérés en raison de leurs effets secondaires.

Les patients SED souffrent d'une instabilité articulaire à l'origine d'entorses ou de luxations. Ils ont l'impression que leur corps peut les « lâcher » à tout moment et cela crée un sentiment d'insécurité et parfois de honte qui peut être source d'isolement. La kinésithérapie et la psychomotricité ont pour objectif d'aider le patient à se réapproprier son corps et limiter la chronicisation de la douleur.

La famille et les conjoints ne savent pas toujours quelle attitude adopter. Confrontés à leur impuissance, certains donnent l'impression d'être froids ou distants ; d'autres tendent à surprotéger leur proche malade. Cependant, ils ont eux aussi leurs limites et ils doivent apprendre à les respecter. La dimension génétique de la maladie peut aussi conduire les parents à ressentir de la culpabilité. Une aide psychologique peut les aider à la comprendre et à ne pas s'y enfermer.

L'évolution de leurs symptômes contraint les patients à adapter leur mode de vie et à renoncer à certaines activités. Certains réorientent même leur vie professionnelle. Ces deuils sont difficiles à vivre mais nécessaires pour que le patient puisse se réinvestir dans un nouvel avenir.

Adopter une approche multidisciplinaire, à la fois physique et psychologique, est déterminante pour une prise en charge à long terme efficace. Il est important d'accompagner les patients et de les encourager à mettre en place un suivi psychologique.

La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) a des approches à la fois formelles et informelles. Au niveau informel, cela implique une éducation sur les symptômes, une démystification des problèmes médicaux et une explication sur la manière dont l'inactivité peut

aggraver un certain nombre de problèmes qui contribuent à la fatigue (par exemple, déconditionnement, intolérance à l'orthostatisme) (22).

4.6 Conseil génétique, place du diagnostic prénatal et du diagnostic préimplantatoire

Conseil génétique :

Il est important, au cours de la démarche de diagnostic génétique, de proposer aux patients et à leur famille une consultation de conseil génétique, afin de leur donner une information claire, loyale et appropriée avant la réalisation de tout test génétique et lors du rendu de résultat. Le cadre réglementaire précise qu'avant l'âge de 18 ans, le test génétique est interdit chez un patient asymptomatique sauf si il existe un bénéfice individuel direct pour son suivi.

Le conseil génétique doit être effectué au cours d'une consultation de génétique clinique. Il a pour objectifs :

- De réaliser un arbre généalogique
- D'informer sur son mode de transmission, sur la variabilité clinique d'expression (âge de début, sévérité de la symptomatologie)
- D'informer les couples à risque de la probabilité de transmettre la maladie
- D'informer les apparentés à risque dans la famille

Place du diagnostic prénatal et du diagnostic préimplantatoire :

L'indication doit être soigneusement discutée. Lorsque les parents, à l'issue de la consultation de conseil génétique, en font la demande, celle-ci est examinée en réunion de concertation pluridisciplinaire d'un centre de diagnostic prénatal.

La loi rappelle les conditions de réalisation des diagnostics prénatal (DPN) et préimplantatoire (DPI) qui ne concernant que les « pathologies d'une particulière gravité en l'absence de traitement curatif au moment du diagnostic ». La sévérité des complications des SED étant très différente selon le type de SED, l'indication aux DPN/DPI est différente selon les patients. Il n'y a pas de liste définie des pathologies permettant d'accéder aux techniques DPN/DPI. Dans tous les cas, les familles peuvent être référées à un centre de CPDPN (centre pluridisciplinaire de DPN). Toute décision est prise de façon concertée et pluridisciplinaire dans un cadre réglementaire.

Les techniques de DPN/DPI requièrent que le génotype familial soit identifié. En l'absence de diagnostic moléculaire établi, ces techniques ne peuvent bien entendu pas être réalisées.

Synthèse

Les syndromes d'Ehlers-Danlos (SED) sont un groupe hétérogène de maladies héréditaires du tissu conjonctif caractérisées par la triade : hyperlaxité articulaire, hyperélasticité cutanée et fragilité des tissus conjonctifs. Ils sont dus à des anomalies de biosynthèse et/ou de structure de protéines de la matrice extracellulaire. Leur prévalence est estimée à 1 pour 5 000. La classification de 2017 décrit 13 types de SED. Ces différents types de SED n'exposent pas aux mêmes complications et leur pronostic est donc différent. Le diagnostic de chaque type de SED repose sur des critères définis par un consortium international (<https://www.ehlers-danlos.com>). Il n'existe pas de traitement spécifique mais une prise en charge pluri-disciplinaire adaptée permet d'améliorer la qualité de vie des malades.

Diagnostic

Le diagnostic des syndromes d'Ehlers-Danlos se construit grâce à des éléments d'anamnèse personnels et familiaux.

Les principaux signes à rechercher sont : difficultés de cicatrisation, hématomes anormaux, hyperextensibilité cutanée, hyperlaxité articulaire (dépistée par le score de Beighton), entorses et luxations multiples, scoliose, douleurs articulaires, fragilité des tissus conjonctifs, fatigabilité anormale.

Il devrait être idéalement posé par des praticiens ayant acquis une expertise clinique au sein d'un centre de référence ou de compétences.

Le diagnostic de certitude repose sur la confirmation génétique réalisée dans le cadre d'une consultation de génétique spécialisée dans les SED, sauf pour le type hypermobile, dont les gènes ne sont pas encore identifiés et dont le diagnostic repose sur une grille de critères cliniques (en [annexe 3](#)). Si l'ensemble des critères nécessaires pour parler de SEDh ne sont pas remplis, le terme de pathologie du spectre de l'hypermobilité peut être utilisé, après avoir éliminé les diagnostics différentiels.

L'annonce diagnostique est celle d'une maladie chronique et d'une maladie génétique, faisant souvent suite à une longue errance diagnostique. Une consultation de conseil génétique est recommandée lorsque le diagnostic moléculaire est confirmé.

5 Prise en charge du retentissement physique des SED NV en rhumatologie, médecine physique et de rééducation et neurologie - Aspects sociaux

Tableau 3 Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Eller Vainicher 2016 Italie Bone involvement in adult patients affected with Ehlers-Danlos syndrome</p>	<p>Caractériser les atteintes osseuses chez les adultes avec SED</p>	<p>Etude cas témoin Niveau 4 Grade C</p>	<p>50 adultes avec SEDc ou hypermobile</p>	<p>Densité minérale osseuse</p>	<p>Réduction de la densité minérale osseuse ; de la qualité de l'os ; augmentation des fractures vertébrales ; ostéodensitométrie</p>	<p>Fracture osseuse par déminéralisation plus fréquente</p>
<p>Mazziotti 2016 Italie High prevalence of radiological vertebral fractures in adult patients with Ehlers-Danlos syndrome.</p>	<p>Evaluer la prévalence des fractures vertébrales et le bilan réalisé</p>	<p>Etude de cohorte Niveau 2 Grade B</p>	<p>52 adultes avec SED</p>	<p>Densitométrie</p>	<p>Ostéopénie, ostéoporose, densité minérale osseuse réduite au niveau du col fémoral ; fractures vertébrales plus fréquentes ; douleur lombaire ; carence en vitamine D ; radiographie osseuse ; ostéodensitométrie ; analyse morphométrique</p>	<p>Fragilité de l'os avec fractures vertébrales fréquentes Bilan comprenant une radiographie osseuse, une analyse morphométrique et une ostéodensitométrie</p>
<p>Colombi 2015 Italie Differential diagnosis and diagnostic flow chart of joint hypermobility</p>	<p>Caractériser le phénotype des SEDcs</p>	<p>Etude de cohorte Niveau 2 Grade B</p>	<p>62 patients avec SEDc</p>	<p>Examen clinique</p>	<p>Hypermobilité articulaire</p>	<p>Hypermobilité articulaire</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type compared to other heritable connective tissue disorders.						
Rombaut 2011 Belgique Balance, gait, falls, and fear of falling in women with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome	Caractériser les troubles de la marche, de l'équilibre et les chutes dans les SEDhs et le bilan à réaliser	Etude de cohorte comparative Niveau 2 Grade B	22 patientes avec SEDh	Posturographie, analyse de la marche, questionnaire mFES	Altération de l'équilibre ; oscillation (yeux ouverts et fermés ; lors de la marche sur les talons) ; instabilité posturale ; marche plus lente ; amplitude de pas réduite ; pas de changement de la cadence de marche ; foulée réduite ; chute au domicile et en dehors ; difficultés pour marcher, nécessité de matériel d'aide à la marche ; peur de la chute lors des activités de la vie quotidienne (se laver, descendre les escaliers) ; posturographie ; analyse de la marche avec un tapis roulant ; analgésie ; chirurgie orthopédique du membre inférieur	Troubles de l'équilibre avec modification de la marche nécessitant du matériel d'aide à la marche et peur de chuter Bilan comprenant une posturographie et une analyse de la marche
Galli 2011 Italie Gait strategy in patients with Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type: a kinematic and kinetic evaluation using 3D gait analysis.	Caractériser la démarche des patients avec SEDh	Etude comparative Niveau 2 Grade B	12 adultes avec SEDh	Evaluation clinique ; évaluation cinétique	Réduction du pas ; hanche et genou normaux pendant la marche ; pieds en flexion plantaire ; cheville en dorsiflexion ; bilan de la marche sur tapis roulant ; analyse de la marche avec capteurs ;	Modification de la marche Analyse de la marche sur tapis roulant avec capteurs

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Rombaut 2011 Belgique Medication, surgery, and physiotherapy among patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome</p>	<p>Décrire la prise en charge des atteintes physiques chez les SEDhs</p>	<p>Etude transversale Niveau 4 Grade C</p>	<p>79 patients avec SEDh</p>	<p>NA</p>	<p>Analgésiques ; paracétamol ; AINS ; antidépresseurs ; chirurgie orthopédique fréquente ; kinésithérapie 2 fois/semaine en moyenne ; renforcement musculaire ; massages ; stabilisation articulaire ; TENS ; mobilisations douces articulaires ; balnéothérapie ; impact sur le travail, loisirs ; sommeil / repos ; alimentation et la communication ; 71% de procédure chirurgicale ; en moyenne 2 par patient ; chirurgie du genou, cheville, pied ; chirurgie du poignet et de l'épaule</p>	<p>Prise en charge multidisciplinaire des troubles physiques Chirurgie orthopédique fréquente des membres supérieur et inférieur</p>
<p>Rombaut 2012 Belgique Muscle-tendon tissue properties in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome.</p>	<p>Décrire les propriétés passives des fléchisseurs plantaires et le bilan à réaliser dans les SEDhs</p>	<p>Etude comparative Niveau 2 Grade B</p>	<p>25 patientes avec SEDh</p>	<p>Questionnaire, dynamomètre ; examen clinique</p>	<p>Entorse de cheville, port de matériel (bandage, appareil orthopédique, chaussures orthopédiques), douleur au pied / jambe ; flexion plantaire 20°, dorsiflexion 10° au niveau de la cheville ; rigidité du tendon achilléen ; dynamomètre isocinétique ; EMG ; tomographie quantitative périphérique ;</p>	<p>Entorse de la cheville, nécessité de port de matériel Bilan comprenant une évaluation par dynamomètre et une évaluation de l'élongation tendineuse</p>
<p>Murray 2013 USA</p>	<p>Décrire l'expérience rapportée par</p>	<p>Etude de cohorte Niveau 2 Grade B</p>	<p>466 patients avec SEDh</p>	<p>Auto-questionnaire</p>	<p>Diagnostic par le médecin généraliste ou le rhumatologue ; atteintes articulaires ; luxation, douleur articulaire ; fatigue</p>	<p>Luxations et douleurs articulaires avec impact majeur sur</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: A characterization of the patients' lived experience	les patients avec SEDh				chronique ; dépression ; travail à mi-temps ; moins de responsabilité dans le travail ; pas d'étude à temps complet ; non scolarisé ; performances scolaires modifiées, adaptations, financement (famille, amis, institutions religieuses, employeur) ; anti-dépresseur ;	le travail et les études
Palmer 2016 UK Physiotherapy management of joint hypermobility syndrome--a focus group study of patient and health professional perspectives.	Décrire le ressenti des patients et des professionnels avec SEDhs	Etude de cohorte Niveau 2 Grade B	25 patients avec SEDh et 16 professionnels	Entretiens	Pathologie chronique ; symptômes différents ; scepticisme des professionnels ; défaut de prise en charge ; manque de reconnaissance ; accès continu à la kinésithérapie ; >6 séances de kinésithérapie pour traiter une articulation, kinésithérapie précoce et objectifs réalistes ; formation de tous	Besoin de formation des professionnels, kinésithérapie précoce, sur le long terme avec des objectifs réalistes
Bovet 2016 USA Quality of life, unmet needs, and iatrogenic injuries in rehabilitation of patients with Ehlers-Danlos Syndrome hypermobility type/Joint Hypermobility Syndrome	Décrire la qualité de vie et la prise en charge proposée chez les patients avec SEDhs	Etude de cohorte Niveau 2 Grade B	38 patients avec SEDhs	Questionnaire SF36, groupes de paroles	Qualité de vie diminuée, composantes physique et émotionnelle réduites ; expériences antérieures mauvaises avec la kinésithérapie ; objectifs non atteints ; manque de connaissance ; risque de lésion suite à la rééducation ; protocoles non adaptés ; coûts de prise en charge, accès aux structures de soins ; programme	Perception négative de la rééducation par manque de formation des professionnels Prise en charge incluant une kinésithérapie et des groupes de parole

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
					de kinésithérapie spécifique ; groupe de paroles	
<p>Simmonds 2017 UK Exercise beliefs and behaviours of individuals with Joint Hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome - hypermobility type.</p>	<p>Décrire les comportements individuels en cas de SEDh et les expériences sur la kinésithérapie</p>	<p>Etude transversale Niveau 4 Grade C</p>	<p>946 patients avec SEDhs</p>	<p>Questionnaire</p>	<p>Conseils d'un kinésithérapeute, exercices hebdomadaires ; exercices importants à long terme ; relation avec le kinésithérapeute : partenaire ; connaisseur ; expérimenté</p>	<p>Kinésithérapie efficace si elle est adaptée et réalisée par un kinésithérapeute de confiance</p>
<p>Scheper 2017 Hollande The association between muscle strength and activity limitations in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: the impact of proprioception.</p>	<p>Evaluer l'association entre la force musculaire et les limitations d'activité induite par la proprioception, la douleur et la fatigue chez les SEDhs ; décrire le bilan à réaliser</p>	<p>Etude comparative Niveau 2 Grade 2</p>	<p>24 patients avec SEDh</p>	<p>Examen clinique ; questionnaire HAQ</p>	<p>Activité limitée liée à la faiblesse musculaire et une réduction de la proprioception ; les résultats du test des 6 minutes liés à la faiblesse musculaire ; test des 6 minutes ; test assis-debout 30s ; dynamomètre manuel ; test de proprioception du genou</p>	<p>Activité limitée à cause de la faiblesse musculaire Bilan comprenant un test des 6 minutes, un test de proprioception et un test de la force musculaire</p>
<p>Arendt 1990 Danemark Insufficient effect of local analgesics in Ehlers Danlos</p>	<p>Evaluer la réponse des patients avec un SED à l'infiltration et l'application</p>	<p>Etude cas témoin, Niveau 3 Grade C</p>	<p>16 adultes : 8 avec SEDh et 8 ctrl</p>	<p>Infiltration intradermique de lidocaïne 1% avec de l'épinéphrine (2mL) sur la</p>	<p>Analgesie totale en 5 min, seuils sensitifs et douloureux plus faibles chez les SED à 60 min, 120 min, 135 et 150 min ; profondeur de la zone sensitive</p>	<p>Seuils sensitifs et douloureux réduits chez les patients SED</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
type III patients (connective tissue disorder)	d'analgésiques locaux			face dorsale du bras	et douloureuse plus faible dans le groupe SED	
Abid 2005 UK Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder?	Décrire le profil clinique et la prise en charge d'une cohorte d'enfants avec une hypermobilité articulaire	Etude de cohorte Niveau 2 Grade B	125 enfants avec une hypermobilité articulaire	NA	Douleur vertébrale ; douleur lombaire ; douleur du genou, douleur liée à l'exercice (dans les 24h) immédiate ; douleur du pied ; paracétamol ; IRM, radiographie, marqueurs de l'inflammation ; AINS ; kinésithérapie, hydrothérapie, pédiatrie ; ergothérapie	Douleur articulaire majorée par l'exercice Bilan comprenant IRM, radiographie et marqueurs Prise en charge multimodale
Voermans 2010 Hollande Pain in ehlers-danlos syndrome is common, severe, and associated with functional impairment.	Déterminer la prévalence et la prise en charge de la douleur chez les SED	Etude transversale Niveau 4 Grade C	273 patients avec SED	Questionnaire de Mc Gill	Douleur plus fréquente ; plus intense ; au niveau du cou, épaule, hanche, bras, jambe, myalgie ; douleur chronique ; analgésiques (paracétamol +/- codéine) ; troubles du sommeil ; perte d'appétit ; questionnaire McGill ; EVA ; paracétamol +/- codéine ; aspirine ; AINS ; tramadol ; traitement contre les douleurs neuropathiques	Douleur fréquente, intense avec impact sur le sommeil Bilan par EVA et questionnaire de McGill Prise en charge pharmacologique
Puledda 2015 Italie A study of migraine characteristics in joint hypermobility syndrome a.k.a. Ehlers-Danlos	Décrire les caractéristiques et la prise en charge de la migraine dans le SEDh	Etude comparative Niveau 2 Grade B	43 patients avec SEDh	Examen clinique, questionnaire	Age d'apparition plus jeune ; fréquentes ; photophobie, osmophobie ; AINS ; constante ; diffuse ; MIDAS ; HIT-6 ; NRS ; échelle numérique ; analgésiques ; codéine, paracétamol ; caféine ; triptans	Migraines caractéristiques Bilan par auto et hétéro-évaluation PEC pharmacologique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
syndrome, hypermobility type.						
Berglund 2015 Suède Self-reported quality of life, anxiety and depression in individuals with Ehlers-Danlos syndrome (EDS): a questionnaire study.	Caractériser les niveaux d'anxiété et la qualité de vie des patients avec SED	Etude de cohorte Niveau 2 Grade B	250 patients avec SED	HAD, SF36	Douleur corporelle, limitation du rôle physique, état général, faible dynamisme probable anxiété ; probable dépression ; sentiment de panique ; sentiment que quelque chose de mal va arriver ; échelle numérique ; Santé générale et vitalité bas ; santé mentale élevée ; qualité de vie basse ; sensation soudaine de panique, sensation que quelque chose de mal va arriver fréquentes ; se sentir heureux et ne plus faire attention à son apparence rare ; prise en charge personnalisée	Etat anxieux et dépression chez les patients avec SED auto-évaluation de la douleur par utilisation de l'échelle numérique
Pacey 2015 Australie Quality of life prediction in children with joint hypermobility syndrome.	Evaluer la qualité de vie des enfants avec syndrome d'hypermobilité articulaire	Etude de cohorte Niveau 2 Grade B	89 enfants avec syndrome d'hypermobilité articulaire	Questionnaire de qualité de vie	Concordance entre la douleur, la fatigue et la qualité de vie évaluée par les parents et les enfants ; MFS ; EVA ;	Relation douleur / fatigue / qualité de vie PEC par auto-évaluation par EVA
Di Stefano 2016 Italie Central sensitization as the mechanism underlying pain in joint hypermobility	Déterminer l'origine et les mécanismes des symptômes douloureux	Série de cas Niveau 4 Grade C	27 patients avec une pathologie du tissu conjonctif	Examen clinique, DN4	Douleur segmentaire ; brûlure ; courbature ; douleur généralisée ; pas douleur neuropathique ; fibromyalgie ; troubles cognitifs ; fatigue ; faiblesse musculaire ; migraine,	Douleur proche de la fibromyalgie avec troubles associés

Syndrome d'Ehlers-Danlos Non Vasculaire

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type.					crampe ; dépression ; hyperalgésie au froid et à la chaleur ; DN4 ;	PEC par hétéro-évaluation par DN4
Cazzato 2016 Italie Small fiber neuropathy is a common feature of Ehlers-Danlos syndromes	Caractériser les atteintes de petites fibres chez les adultes avec SED	Etude de cohorte, Niveau 2 Grade B	24 adultes avec SED sans autre diagnostic, ni troubles de la coagulation	Potentiels d'action sensitifs du sural, biopsie cutanée de la jambe	Douleurs limitées aux articulations, paresthésie avec brûlures, douleurs neuropathiques modérées à sévères, hypersensibilité cutanée et jambes sans repos très fréquents, potentiels d'action et vitesse de conduction normaux	Atteintes responsables de douleurs neuropathiques limitées articulaires d'intensité sévère à modérée avec potentiel d'action et vitesse de conduction normaux
De baets, 2017 Belgique The influence of Ehlers-Danlos syndrome - hypermobility type, on motherhood: A phenomenological, hermeneutical study	Décrire la perception des patientes avec un SED type III concernant leur diagnostic et son influence sur leur vie quotidienne et leur prise en charge	Etude de cohorte, qualitative Niveau 2 Grade B	11 femmes avec un SEDh confirmé par un score de Beighton >5, âgées entre 30 et 55 ans, mères d'au moins 2 enfants	Entretiens	Sentiments de perte, espoir, peur de transmettre, avoir le diagnostic est une aide, impact sur le comportement social, isolement, changement des habitudes quotidiennes, fatigue, attentes spécifiques, soutien de l'entourage familial, rééducation physique, sociale et psychologique	Impact majeur du diagnostic et rôle sociétal du SEDh ; prise en charge multidisciplinaire
Kim et al, 2017 USA Increased Prevalence of Cerebrovascular Disease in	Déterminer l'incidence des pathologies cérébro-vasculaires (AVC)	Etude cas témoin Niveau 3 Grade C	9067 patients (adultes et enfants) avec SED	NA	Patients avec SED : moins d'AVC ischémiques ou hémorragiques, d'hémorragies intracrâniennes, d'AIT, même proportion d'hémorragie sous-arachnoïdienne et plus de	SED est associé à des dissections carotidiennes, anévrismes et malformations

Centre de référence MOC / Filière de santé maladies rares OSCAR - PNDS SED NV
Mars 2020

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Hospitalized Patients with Ehlers-Danlos Syndrome.	ischémiques et hémorragiques, anévrismes intracrâniens, malformations vasculaires et dissections artérielles)				dissection carotidienne, d'anévrisme de l'artère cérébrale et de malformations cérébro-vasculaires ; angiographie cérébrale	cérébro-vasculaires
Voermans et al, 2010 Hollande Pain in ehlers-danlos syndrome is common, severe, and associated with functional impairment.	Caractériser les atteintes neuro-musculaires dans les SED	Etude transversale Niveau 4 Grade C	40 patients avec SED	Questionnaire focalisé sur les atteintes musculaires ; examen clinique standardisé ; EMG ; échographie musculaire ; biopsie musculaire	Atteinte du plexus brachial ; scoliose avec sténose lombaire ; syndrome du canal carpien ; atteinte faciale ; fermeture incomplète des yeux ; parésie oculomotrice partielle gauche ; faiblesse musculaire ; atrophie des muscles intrinsèques de la main ; dynamomètre ; hypotonie ; polyneuropathie axonale sensorimotrice ;	Atteinte musculaire avec faiblesse et atrophie musculaires associée à une polyneuropathie sensorimotrice

Tableau 4 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Bowen 2017 UK	Caractériser le SEDc : présentation clinique et prise en charge	Non	Non	SEDc	Hypermobilité articulaire ; luxations et subluxations ; pied plat, scoliose, ostéopénie, densité minérale osseuse réduite ; matériel de	Luxations articulaires avec scoliose, ostéopénie et déformations des pieds

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Ehlers-Danlos syndrome, classical type					protection front / genou / tibia ; supplémentation en acide ascorbique ; chirurgie plastique pour retirer des pseudotumeurs molluscoïdes ; kinésithérapie ; entraînement isométrique ; natation ; ergothérapie ; exercices de proprioception ; orthèses ; appareillage ; exercice régulier ; relaxation ; thérapie cognitivo-comportementale	Prise en charge multimodale (kinésithérapie, ergothérapie, exercices, orthèses, thérapie cognitivo-comportementale)
Tinkle 2017 UK Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history	Caractériser le SEDh : présentation clinique et prise en charge	Non	Non	SEDh	Hypermobilité articulaire ; luxations, entorses, retard de développement moteur ; dyspraxie ; ostéoporose et ostéopénie ; réduction de la densité minérale osseuse surtout au niveau de l'os trabéculaire ; ostéoarthrite, fracture, gêne au niveau de l'articulation temporo-mandibulaire ; cyphose posturale ; pathologie dégénérative du disque intervertébral ; kinésithérapie ; ergothérapie ; balnéothérapie ; AINS ; paracétamol ; inhibiteurs de COX2 ; lidocaïne ; myorelaxants ; Anti-dépresseurs tricycliques ; anti-épileptiques ; topiques	Hypermobilité articulaire avec propension aux luxations et aux entorses ; ostéoporose et ostéopénie Prise en charge spécifique selon les manifestations cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
					locaux ; opioïdes et tramadol en 2 ^{ème} intention ; exercices physiques ; β -bloquants ; psychothérapie ; thérapie cognitivo-comportementale ;	
<p>Castori 2012 Italie</p> <p>Management of pain and fatigue in the joint hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type): principles and proposal for a multidisciplinary approach</p>	<p>Caractériser la prise en charge de la douleur et la fatigue dans les SEDhs</p>	<p>Oui <u>Date</u> : NA <u>Base de données</u> : PubMed <u>Mots-clés</u> : hypermobility AND pain OR fatigue OR dysautonomia</p>	<p>Non</p>	<p>SEDh</p>	<p>Atteinte physique ; diminution de la proprioception ; douleurs chroniques ; arthralgies chroniques, récidivantes ; laxité des capsules articulaires, tendons et ligaments ; myalgie avec ou sans crampe, exercices d'aérobic ; exercices de renforcement, de proprioception ; traitement pharmacologique (agoniste de la dopamine, benzodiazépine) ; exercices réguliers ; position assise prolongée</p>	<p>Prise en charge multidisciplinaire avec kinésithérapie, traitement pharmacologique, psychothérapie et médecine non-conventionnelle</p>
<p>Palmer 2014 UK</p> <p>The effectiveness of therapeutic exercise for joint hypermobility syndrome: a systematic review.</p>	<p>Evaluer l'efficacité des exercices thérapeutiques dans le SEDh</p>	<p>Oui <u>Date</u> : 2012 <u>Base de données</u> : AMED, BNI, CINAHL, cochrane, Embase, HMIC, PEDro ; Medline <u>Mots-clés</u> : hypermobility syndrome AND therapeutic exercise</p>	<p>Article abordant les SEDhs et les exercices « thérapeutiques »</p>	<p>SEDh</p>	<p>Exercice corps entier (renforcement musculaire) ; exercices ciblés (stabilité articulaire) ; proprioception au niveau des genoux ; exercices de mobilisation articulaire ; suivi de 2 semaines à 5 mois</p>	<p>Association d'exercices corps entier et ciblés avec évaluation entre 2 semaines et 5 mois (en moyenne 6 – 8 semaines)</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
<p>Engelbert 2017 Hollande</p> <p>The evidence-based rationale for physical therapy treatment of children, adolescents, and adults diagnosed with joint hypermobility syndrome/hypermobile Ehlers Danlos syndrome.</p>	<p>Caractériser la prise en charge en médecine physique des SEDhs</p>	<p>Non</p>	<p>Non</p>	<p>SEDh</p>	<p>Douleurs chroniques ; trouble de la proprioception ; faiblesse musculaire ; troubles de l'équilibre, flexion du genou réduite ; troubles de la marche ; réduction des activités de la vie quotidienne ; impact scolaire, à domicile et sur la vie sociale ; programme de 6 semaines de renforcement musculaire et de fitness ; orthèses ; exercice sur la proprioception et l'équilibre</p>	<p>Prise en charge avec renforcement musculaire et orthèses</p>
<p>Bulbena 2017 Espagne</p> <p>Psychiatric and psychological aspects in the Ehlers-Danlos syndromes.</p>	<p>Décrire la psychopathologie associée au SEDh</p>	<p>Oui <u>Date</u> : 09/2016 <u>Bases de données</u> : cochrane ; informit ; PsyclINFO, Pubmed, scopus <u>Mots-clés</u> : « joint hypermobility syndrome » ; « joint hyperlaxity » ; « anxiety »</p>	<p>Articles incluant chaque type de trouble psychiatrique associé à une hypermobilité articulaire</p>	<p>Patients avec troubles psychiatriques et hypermobilité articulaire</p>	<p>Troubles anxieux ; troubles paniques ; agoraphobie ; traitement anxiolytique et psychotropes fréquemment utilisé ; symptômes dépressifs ; possibles troubles de la personnalité ; comportements addictifs (alcool, tabac) pour réduire l'anxiété ; anorexie et boulimie, déficit de l'attention ; troubles de la coordination ; évaluation psychologique par des personnes entraînées ; évaluation psychiatrique et psychosociale ; douleur, symptômes négatifs ; approche cognitivo-</p>	<p>Troubles psychiatriques d'expression variable, évaluation et suivi psychiatrique et psychosocial nécessaire ; approche cognitivo-comportementale faisable</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
					comportementale ; symptômes somatiques, somato-sensoriels	
<p>Henderson 2017 USA Neurological and spinal manifestations of Ehlers-Danlos syndromes.</p>	<p>Caractériser les signes cliniques liés aux manifestations neurologiques et spinales ; les options thérapeutiques dans les SED,</p>	<p>Non</p>	<p>NA</p>	<p>Patients avec SED associé à des manifestations neurologiques et/ou spinales</p>	<p><u>Migraine</u> : Traitement : toxine botulique, triptans, caféine, acuponcture, méditation</p> <p><u>Hypertension intracrânienne idiopathique</u> : œdème papillaire, anomalie du champ visuel. Traitement : règles hygiéno-diététiques, acétazolamide, ponctions lombaires itératives, shunt lombo-péritonéal ou ventriculo-péritonéal, fenestration du I ou décompression sous-temporale</p> <p><u>Malformation de Chiari type I</u> : chirurgie en cas d'apparition de déficits neurologiques et syringomyélie étendue</p> <p><u>Instabilité atlanto-axiale</u> : traitement : kinésithérapie</p> <p><u>Instabilité cranio-cervicale</u> : chirurgie en cas de céphalées sévères, syndrome médullaire</p>	<p>Hypertension intracrânienne idiopathique traitée par ponctions lombaires itératives ou shunts</p> <p>Traitement chirurgical en cas de malformation de Chiari type I avec déficit neurologique</p> <p>En cas d'instabilité atlanto-axiale, proposer une kinésithérapie</p> <p>En cas d'instabilité atlanto cervicale : prévoir une chirurgie en cas de symptomatologie neurologique associée</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
					<p>cervical ou déficits neurologiques</p> <p><u>Syndrome du cordon médullaire attaché</u> : brûlures dans le bas du dos, les jambes et les pieds, atteinte sensorimotrice distale, crampes, paresthésies, hypoesthésie épicrotiale dans les dermatomes sacrés et lombaires, chirurgie : ablation de la lamina, durotomie, résection microchirurgicale du filum terminal</p> <p><u>Dystonie</u> : troubles hyperkinétiques, troubles du mouvement d'origine psychogénique</p> <p><u>Troubles neuromusculaires</u> : myalgies, crampes musculaires nocturnes, faiblesse musculaire progressive, musculature peu développée, scapula en aile de pigeon ; fatigabilité, distance à la marche limitée. Traitement : antalgique (92%), kinésithérapie (52%), thérapies cognitivo-comportementales de groupe</p>	<p>Présence de troubles hyperkinétiques et troubles d'origine psychogénique</p> <p>Présence de troubles musculo-squelettiques de type crampes, myalgies dont le traitement associe de la kinésithérapie et des thérapies cognitivo-comportementales</p> <p>Présence de kystes de Tarlov principalement au niveau sacré nécessitant une prise en charge chirurgicale</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
					<p>puis exercices individuels à domicile avec séance de kinésithérapie hebdomadaire pendant 3 mois</p> <p><u>Kystes de Tarlov</u> : racines nerveuses sacrées, découverte fortuite, douleurs et déficits neurologiques en cas de kystes cervicaux et thoraciques, myélopathie dans la région thoracique, douleur sacrée majorée en position assise ou debout, améliorée en position allongée, douleur en S2-S5, pelvis et périnée ; atteinte possible en S1-S2, atteinte S2-S4, traitement : chirurgical (aspiration des kystes avec injection de colle)</p>	

La prise en charge des SED NV est multidisciplinaire. Elle est coordonnée par un médecin hospitalier, en lien avec le centre de référence et les centres de compétence pour les SED NV. Le centre de référence des SED NV peut évaluer de façon multidisciplinaire la prise en charge thérapeutique des cas difficiles.

Objectifs :

- Améliorer, stabiliser ou ralentir l'évolution de la maladie

- Améliorer la qualité de vie et l'insertion scolaire ou socioprofessionnelle du patient.
- Favoriser l'information du patient, et de sa famille, sur sa maladie, ses complications et sur sa prise en charge.

Les professionnels le plus souvent impliqués :

- Médecins traitants,
- Médecins internistes
- Médecins de rééducation fonctionnelle,
- Médecins spécialistes de la douleur,
- Kinésithérapeutes,
- Orthésiste.

La collaboration avec le médecin traitant est indispensable, car il centralise les prises en charge des différents spécialistes.

D'autres spécialistes interviennent en fonction du tableau clinique :

- Chirurgiens
- Dermatologue
- Généticien
- Pédiatre
- Ophtalmologue
- Neurologue
- Radiologue

5.1 Bilan d'exploration médical (biologie, radiologie et examens complémentaires, kinésithérapie, ergothérapie)

Bilan d'exploration biologique

Il est important d'écartier une maladie osseuse, musculaire ou rhumatologique.

Un bilan en médecine interne est particulièrement intéressant lors des explorations initiales de ces patients, pour écartier un diagnostic différentiel.

Le bilan biologique peut comprendre les dosages suivants :

- CRP, voire CRPus
- Fibrinogène
- Anticorps anti-nucléaires fluorescents (FAN) ; en cas de positivité, une recherche d'auto anticorps anti antigènes nucléaires solubles (SSA, SSAB, centromères, Scl-70, Sm, RNP) et anti DNA natifs
- Recherche de l'antigène HLAB27 et des marqueurs de polyarthrite rhumatoïde (anti-CCP)
- Numération formule sanguine avec plaquettes
- TSH (en tenant compte de la prise d'anti-thyroïdiens)
- CPK

- Bilan phosphocalcique (calcium ; phosphate ; PAL ; PTH ; vitamine D ; calciurie et phosphaturie)
- Bilan ferrique et dosage de vitamine B12, notamment en cas de signes de malabsorption digestive.

Plus rarement :

- En cas de symptomatologie musculaire marquée, il peut être demandé une chromatographie des acides aminés plasmatiques et des acides organiques urinaires, ainsi qu'un profil des acylcarnitines.
- En cas de suspicion de malabsorption, un dosage des Anticorps antitransglutaminases peut être prescrit (En dehors des crises et/ou dans les 4 heures suivant le début d'une crise évocatrice de SAMA).
- En cas de réactions anaphylactiques sévères avec suspicion de syndrome d'activation mastocytaire (SAMA), un dosage de tryptase sérique peut-être prescrit.
- Electrophorèse des protéines
- Bilan hépatique (enzyme) et rénal (ionogramme, créatinine, et DFG calculé)

Radiologie et autres examens complémentaires pour évaluer le retentissement

Le bilan radiologique concerne l'approche rhumatologique et de Médecine Physique et Réadaptation et peut comprendre la réalisation des examens suivants :

- Une radiographie du rachis complet (face et profil), du bassin et des membres inférieurs, de préférence sur système EOS.
- Une radiographie du bassin (face)
- Une radiographie des genoux (face)
- Une radiographie de la main et du poignet gauche entiers de face avec mesure de l'âge osseux avant la fin de la puberté
- Des radiographies des articulations symptomatiques
- Autre radiographie osseuse en fonction de l'évaluation clinique du patient (épaules, pieds, ...).
- Une ostéodensitométrie chez l'adulte (parfois réalisée chez l'enfant) du rachis et du fémur éventuellement couplée à un calcul de la composition corporelle (masse osseuse, masse maigre, masse grasse)
- Echographies articulaires avec recherche d'arthrite, érosion et surtout enthésopathie inflammatoire (forme périphérique de spondylarthrite ankylosante)

Dans certains cas, il pourra être complété à la demande des orthopédistes ou des spécialistes des SED NV par d'autres examens radiologiques articulaires et musculaires : échographie, IRM, (arthro)scanner.

Le bilan radiologique concernant le versant neuro-musculaire et neuro-vasculaire peut comprendre la réalisation des examens suivants :

- Une angio IRM cérébrale et un écho doppler des troncs supra-aortiques (qui rechercheront des dissections, anévrismes, malformation de Chiari)
- Un test de la fonction musculaire (testing musculaire, EMG, IRM musculaire, et si besoin biopsie musculaire)
- Une IRM médullaire
- Des radiographies et scanner dynamiques du rachis cervical
- Un bilan urodynamique

Un bilan ophtalmologique (recherche d'une fragilité/déchirure des segments de l'œil), d'orthoptie et/ou orthophonique peut parfois également se justifier selon la symptomatologie ou la suspicion clinique.

Bilan en MPR, kinésithérapie, ergothérapie, psychologue, psychiatre, psychomotricien

1) Evaluation spécifique MPR

Une expertise multidimensionnelle est essentielle pour orienter le ou les objectif(s) thérapeutique(s), proposer un objectif réaliste et quantifier les progrès acquis. Il comprend les points suivants (23–27) :

Examen clinique médical complet afin de définir :

- Les anomalies de structure anatomique ou de fonction organique : douleur, sub-luxations, luxations, troubles du sommeil, fatigue, constipation...
- Les limitations d'activités établies à partir des signes fonctionnels telles que : la marche, la mobilisation des membres ou du rachis, la kinésiophobie...
- Les restrictions de participation : retentissement scolaire (absentéisme scolaire) ou socio-familial ou professionnel (arrêts de travail, reclassement professionnel) ou sur la pratique sportive ou de loisirs.
- Les facteurs personnels : stratégies de faire face à la douleur (coping), points forts ou fragilités face au stress...
- Les facteurs environnementaux : contraintes spécifiques en lien avec le lieu de vie ou le mode de vie ou à l'organisation familiale. Points forts ou fragilités familiales.

Les examens paracliniques plus spécifiquement demandés par le médecin MPR seront orientés par l'examen clinique préalable :

- Une évaluation des performances physiques (Short Physical Performance Battery, SPPB et/ou Timed up and Go)
- Un examen podoscopique
- Un testing musculaire si nécessaire ou mieux une mesure de la force de préhension (dynamomètre manuel avec mesure de la force maximale isométrique)
- Une analyse de la marche et/ou du mouvement notamment sur tapis roulant (avec recueil de la distance de marche, de la vitesse, ...) ou une Analyse Quantifiée de la Marche (AQM), si possible.
- Une posturographie statique et/ou dynamique avec identification des déficiences posturales (retentissement fonctionnel, pose de matériel) et des troubles proprioceptifs associés.

2) Evaluations complémentaires en ergothérapie

- Une Mesure Canadienne du Rendement Occupationnel (MCRO), de façon à connaître les domaines de préoccupation du patient concernant les soins personnels, la productivité (activités scolaires et/ou professionnelles) et les loisirs. En fonction de cette évaluation et en tenant compte de l'état fonctionnel actuel et des douleurs, on

proposera un échéancier d'actes et d'objectifs pour avancer dans la gestion des douleurs et de l'hypermobilité, et le transfert de ces acquis dans la vie de tous les jours.

- Une évaluation fonctionnelle, motrice, de la posture, du mouvement et de la stabilité
- Une évaluation de l'appareillage existant et /ou à envisager pour le quotidien et/ou pour une activité spécifique. Cet appareillage peut être rigide, mais le plus souvent souple afin de préserver la fonction.
- Des évaluations complémentaires (force, écriture, ...) si besoin
- Une étude spécifique de la position assise : conseils d'économie rachidienne et articulaires dispensés (concernant les postures statiques et dynamiques, ainsi que le port de charge), propositions d'adaptations simples à mettre en place dans le milieu scolaire et/ou professionnel (alléger les sacs de classe/mallette de travail, mise à disposition d'un casier, d'un double jeu de livre dans le milieu scolaire, utilisation de feuilles de classeur plutôt que de cahiers...), conseils d'adaptation du mobilier au domicile (réhausser les supports, utilisation de coussins pour la position assise ou allongée...)
- Eventuellement une demande sera effectuée pour la mise en place d'un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) dans le milieu scolaire précisant les aménagements matériels et humains nécessaires pour une scolarité optimisée.
- D'Argumentaire pour demander un financement pour du mobilier scolaire par un argumentaire.
- Aménagement du poste d'activités professionnelles et/ou intervention d'une cellule régionale Comète

3) Evaluations complémentaires en kinésithérapie

- Bilans moteurs analytiques et fonctionnels.
- Analyse morphostatique
- Bilan de la douleur
- Analyse de l'équilibre par l'épreuve de Tinetti
- Evaluation de la qualité de vie
- Mesure de l'Indépendance Fonctionnelle (MIF)
- Evaluation de la force et de l'endurance au moyen d'appareil de type isocinétisme (si pas de contre-indication)
- Evaluation de l'intérêt des thérapies instrumentales (TENS)

4) Evaluations complémentaires cognitivo-comportementales (psychologue, psychiatre, psychomotricien)

Psychologue, neuropsychologue, psychiatre :

- Entretien pour une évaluation cognitivo-comportementale et ce, en accord avec l'enfant et sa famille (dans le cas d'un patient mineur) ou du patient puis prise en charge éventuelle.
- Evaluer les stratégies de faire face à la douleur (coping)

Psychomotricien (ne) :

- Entretien : histoire corporelle et émotionnelle / contexte d'apparition des troubles / vécu et représentation du corps avec le SED NV / impact émotionnel et social / centres d'intérêt et occupation du temps libre / qualité du sommeil.
- Evaluation psychomotrice basée sur l'observation : capacité de maîtrise et de régulation du tonus / schéma corporel : quelle représentation du corps ? / organisation psychomotrice : engagement du corps dans l'action.
 - Un dessin de soi peut être proposé afin d'évaluer l'investissement affectif du corps.

5.2 Prise en charge en Médecine Physique et de Réadaptation - Kinésithérapie, ergothérapie, psychomotricité

La prise en charge du retentissement multidimensionnel des SED NV repose notamment sur la Médecine Physique et de Réadaptation (MPR). La rééducation fonctionnelle a pour but, après la réalisation des diagnostics fonctionnels de limiter / compenser les incapacités afin d'améliorer la participation sociale, de diminuer la ou les douleur(s) péri-articulaire(s) et d'améliorer la mobilité articulaire. La prise en charge est longue (plusieurs mois, voire années) et jamais reproductible d'un patient à l'autre (2,22,28–30).

Les objectifs de la MPR sont multiples :

- Objectifs lésionnels : prévenir et limiter les conséquences de l'hypermobilité articulaire ; en prenant soin de prévenir aussi les lésions cutanées en particulier dans les SEDc et d'autres types plus rares
- Objectifs fonctionnels : diminuer les douleurs, récupérer ou compenser les limitations fonctionnelles (marche, préhension, contrôle sphinctérien)
- Objectifs situationnels : adapter la vie quotidienne, la vie scolaire et professionnelle.
- Objectifs concernant la subjectivité : conseiller et orienter vers un changement d'attitude face à l'état lésionnel, préparer à une auto-prise en charge. Accompagner et proposer au patient un étayage psychologique.

Différentes stratégies ont été recommandées par des experts (23,31–33) sur la base d'expériences cliniques et de preuve de leur efficacité par rapport à d'autres groupes de patients. Selon les critères de la National Strength and Conditioning Association et l'American College of Sport Medicine, les exercices d'entraînements cardiovasculaires et musculo-squelettiques doivent être encouragés chez les enfants et les adultes (34–36). Ces thérapies doivent être individualisées et appliquées avec précaution (37) pour éviter l'exacerbation de la douleur (38). En effet, la douleur, la fatigue et la peur des blessures sont des obstacles fréquemment signalés à l'exercice (38) .

Une augmentation graduelle du niveau d'activité physique est recommandée, tenant compte des temps de récupération nécessaires. Des recommandations telles que « faites du sport » ne sont d'aucune aide sans conseils éclairés d'un professionnel.

En cas de déconditionnement à l'effort physique, préalablement à la reprise du sport, il sera important d'envisager une réadaptation encadrée par un médecin spécialiste en MPR et / ou un kinésithérapeute et / ou un professeur d'Activités Physiques Adaptées (APA).

Les exercices seront alors supervisés, intégrés dans un projet / programme de soins fixant des objectifs gradués, avec augmentation progressive en intensité et en durée (39).

Lors de la planification du programme, il est important que les cliniciens et / ou les thérapeutes évaluent et tiennent compte des capacités physiques générales de leur patient (dyspnée, fatigabilité musculaire, tension artérielle, lipothymie...)

L'atteinte des objectifs peut prendre des semaines, des mois, voire des années (39).

Prise en charge, moyens disponibles :

- Le traitement médical, en particulier antalgique, sera régulièrement réévalué afin de progresser, si possible, vers une décroissance progressive des traitements utilisés, si besoin avec l'aide d'un médecin spécialiste de la douleur en centre antidouleur. Si nécessaire, le psychiatre s'entretiendra avec le patient et abordera l'intérêt de certains neuroleptiques consommés parfois de longues dates, afin de réajuster les doses.
- En kinésithérapie : travail de renforcement musculaire, d'amélioration de l'endurance musculaire. Place importante de l'éducation proprioceptive +++ à l'amplitude de sécurité et de confort. Pourront être proposées en fonction des évaluations pluridisciplinaires, des thérapies instrumentales : le TENS sur la ou les zones les plus douloureuses. Prise en charge en isocinétisme sur de petites amplitudes pour faciliter la reprogrammation neuro-motrice. Eventuellement la mise en place d'un corset rigide ou semi-rigide pour le dos si les radiographies, les examens cliniques et fonctionnels le justifient et si l'on n'arrive pas à faire céder ses douleurs rachidiennes avec le programme de kinésithérapie motrice.
- En APA (Activités Physiques Adaptées) pour un travail en balnéothérapie, sur bicyclette....

Il est par ailleurs important que les patients apprennent à gérer leurs activités.

Des conseils peuvent leur être formulés, tels que :

- Une planification des activités quotidiennes, afin de permettre un équilibre entre les activités physiques, psychiques, les temps de repos et le sommeil.
- Une meilleure répartition des tâches difficiles ou exigeantes sur la journée ou la semaine.
- Scinder les activités en petites tâches réalisables.
- Fixer des objectifs, planifier et hiérarchiser les activités, pour éviter les périodes de surcharge.

Concernant les enfants avec un SED, un entretien, en présence des parents, portant sur les effets positifs de l'exercice physique permettrait de les motiver à adapter leur routine en faisant de l'exercice une activité familiale et ludique (39). Souvent, il existe des facteurs de non-adhésion à l'exercice pour ces enfants : peu de supervision parentale, une non compréhension des objectifs de ce traitement, une non-visualisation des avantages et un manque de temps spécifique dédié à la pratique de ces exercices (39).

Outre les exercices physiques, les résultats préliminaires d'un ECR (essai comparatif randomisé) suggèrent que l'utilisation d'orthèses pourrait améliorer la démarche des enfants atteints de SED NV et de dyspraxie (40).

Principes de prises en charge des patients avec un SED NV chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte (38).

Un tutoriel sur les principes de la kinésithérapie dans les SED NV est disponible sur le site de la filière OSCAR (41–44).

[En annexe 4](#) : Exemple d'ordonnance de kinésithérapie

Certains enfants avec un SEDc peuvent être hypotoniques et présenter un retard de développement moteur. Les exercices de musculation légers, non porteurs, tels que l'entraînement isométrique et la natation, sont bénéfiques pour les articulations hypermobiles et la gestion de la douleur. Les activités de compétition, telles que la gymnastique, le soulèvement répétitif de charges lourdes et les sports qui causent un stress articulaire important ne sont pas recommandées. La pratique d'exercices mesurés, de faible intensité a démontré son efficacité dans la stabilisation des articulations et l'amélioration de l'hypotonie (22).

L'ergothérapie et la psychomotricité sont complémentaires à la prise en charge en kinésithérapie. Un tutoriel sur l'ergothérapie dans les SED NV est disponible sur le site de la filière OSCAR.

- En ergothérapie : une éducation à l'économie articulaire sera proposée. Une étude de la posture sera réalisée pour les activités liées au milieu scolaire ou au milieu professionnel, ainsi qu'aux activités faites au domicile à l'issue de laquelle seront proposés des adaptations et/ou aide techniques. Les autres moyens seront définis en fonction des domaines de préoccupations identifiés via la MCRO et de l'échéancier d'objectifs, en particulier l'adaptation de contentions souples ou rigides ou des protections cutanées et osseuses.
- En psychomotricité :
 - Méthodes de relaxation, et exercices de respiration en individuel et/ou en groupe, pour mieux gérer les douleurs, développer la conscience de son corps - mieux connaître son corps – grâce à un ressenti plus fin de la posture, du tonus, du positionnement articulaire et de la respiration. Cette approche peut aider à améliorer le sommeil et diminuer des états de stress si besoin.
 - Apport d'outils pour la réalisation d'exercices simples au quotidien (livret d'exercices, ou enregistrement individualisé).
 - Espace d'élaboration autour du ressenti psycho-corporel pour faciliter des liens entre la vie psychique, sensori-motrice et cognitive. C'est une façon de mettre du sens sur les ressentis.

Espace d'expression psycho-corporelle et ouverture sur la représentation et l'imaginaire du corps, afin de réinvestir une image du corps plus positive.

- **La prise en charge par les approches psycho-corporelles**

Les techniques psycho-corporelles rassemblent les techniques de relaxation, d'hypnose à visée antalgique, etc...

Ces techniques peuvent être proposées aux patients, à la fois pour leur impact connu sur la douleur mais également en termes de prévention et d'amélioration des différentes dimensions en lien avec le bien-être (sommeil, détente musculaire, etc...).

Elles peuvent être réalisées en individuelle ou en groupe, selon les moyens. Elles nécessitent une répétition des séances mais également la possibilité d'une autonomisation, notamment pour permettre aux patients une utilisation régulière dans le cadre d'une pathologie chronique. Un relai en ambulatoire peut-être envisagé si nécessaire.

Prise en charge psychologique :

Dans certaines situations, une prise en charge psychothérapeutique pourra être recommandée, notamment à l'issue de l'évaluation psychologique et psychopathologique. Une première rencontre sera proposée au patient afin qu'il (elle) puisse exprimer ses ressentis concernant son vécu en rapport avec ses douleurs. Cet accompagnement psychologique apportera un éclairage sur le fonctionnement du monde interne du patient en lien avec la gestion de ses douleurs et de ses représentations.

Parmi les psychothérapies possibles, les thérapies comportementales et cognitives a des approches à la fois formelles et informelles. Au niveau informel, cela implique une éducation sur les symptômes, une démystification des problèmes médicaux et une explication sur la manière dont l'inactivité peut aggraver un certain nombre de problèmes qui contribuent à la fatigue (par exemple, déconditionnement, intolérance orthostatique).

Ces entretiens pourront permettre la construction d'un relai à l'extérieur : auprès des psychiatres, psychologues et psychothérapeutes (habilités par l'ARS) en libéral ou dans les structures publiques de soins psychiques. Cela pourra être pensé et réfléchi si nécessaire et ce en fonction des besoins du patient.

Remarque particulière sur l'organisation au long cours des soins : il est évoqué avec le patient, le fait que ces techniques de soins sont utilisées en fonction des besoins du patient et choisies à partir des résultats de l'évaluation multidimensionnelle de la maladie. L'un des objectifs de la prise en charge sera de passer un cap sur les déficiences actuelles et sur les douleurs et de donner au patient des outils pour les gérer de façon autonome dans la vie quotidienne. Il est également précisé que ces douleurs ou ces déficiences peuvent continuer à évoluer de façon chronique avec risque de récurrence, ce qui justifie la poursuite régulière des soins en libéral avec éventuellement une hospitalisation dans un service de MPR spécialisée lorsque les déficiences ont tendance à augmenter.

5.3 Prise en charge rhumatologique (prise en charge des troubles locomoteurs)

Les complications articulaires et musculo-squelettiques dans les SED NV sont liées à l'instabilité articulaire (entorses, subluxations et luxations à répétition) secondaire à des troubles du tonus postural et associées à des troubles de la proprioception. D'autres complications articulaires et péri-articulaires (bursite, tendinose, synovite, ténosynovite, fasciite) sont fréquentes.

Les patients consultent pour des douleurs articulaires et/ou myofasciales d'horaire plutôt mécanique, périphériques (au niveau des épaules, coudes, poignets, doigts, genoux et chevilles) et axiales (au niveau du rachis et du bassin). La recherche des points gâchettes (ou trigger points) est utile pour comprendre et traiter le syndrome myofascial sous-jacent. Il est

important chez les patients ayant un SED NV de rechercher une scoliose, en particulier dès l'enfance, afin de proposer un traitement approprié et précoce (kinésithérapie, corset, chirurgie).

Un bilan radiologique osseux et un bilan biologique seront prescrits en fonction de l'examen clinique et des points d'appel. Il sera important de rechercher et de traiter une ostéoporose en cas de facteurs favorisants (sédentarité, corticothérapie,...) ou en cas de fractures anormales (fréquentes ou pour des traumatismes minimes) (45). Certaines études (46), (28,47) suggèrent une fragilité du squelette chez les patients atteints de SED NV. D'autres études seront nécessaires pour explorer ce risque (48).

Dans certaines situations, une infiltration cortisonique ou d'acide hyaluronique pourra être réalisée pour soulager la douleur du patient. Elle sera guidée radiologiquement pour plus de sécurité et à adapter en fonction de l'âge du patient. Les patients, souvent sédentaires, présentent souvent une carence de vitamine D, qu'il est important de traiter.

Les directives existantes en matière de rhumatologie pédiatrique établies au Royaume-Uni et dans les hôpitaux peuvent offrir des conseils utiles et des stratégies de traitement aux cliniciens [Société britannique de rhumatologie pédiatrique et adolescente, 2013; Centre médical de l'hôpital pour enfants de Cincinnati, 2014] (38).

Synthèse

Evaluation paraclinique initiale

Le bilan biologique initial recherchera un diagnostic différentiel : maladie osseuse, neuro-musculaire ou rhumatologique...

Il comprendra, selon les patients, les dosages suivants : bilan inflammatoire, bilan auto-immun, bilan d'hémostase, TSH, CPK, bilan phosphocalcique...

Une radiographie de rachis complet et une échographie cardiaque doivent être réalisées de façon systématique (sauf contre-indications).

Le bilan radiologique ostéo-articulaire complémentaire pourra comprendre selon les patients : radiographies du bassin, des genoux, des mains, des épaules, ostéodensitométrie, échographies, IRM, scanner.

D'autres examens pourront être proposés par les spécialistes, en fonction des symptômes à la recherche de complications : angio-IRM cérébrale, écho-doppler des troncs supra-aortiques, EMG, IRM musculaire, IRM médullaire, radiographies et scanner dynamiques du rachis cervical.

Des bilans ophtalmologique, de kinésithérapie, de psychomotricité et d'ergothérapie (plus rarement orthophonique) pourront être prescrits en fonction de la présentation clinique.

Ce bilan est commun à tous les types de SED NV.

Prise en charge

La prise en charge des SED NV est multidisciplinaire. Elle est au mieux coordonnée par un médecin hospitalier, en lien avec un centre de référence ou de compétence pour les SED NV. Elle consiste à stabiliser ou ralentir l'évolution de la maladie, prévenir ses complications, améliorer la qualité de vie et l'insertion scolaire ou socioprofessionnelle du patient.

La prise en charge sociale doit être intégrée dans le projet thérapeutique personnalisé. La sécurité sociale rembourse une partie des frais engagés pour les traitements antalgiques, les attelles / vêtements compressifs et autres traitements symptomatiques indiqués. L'autre partie est remboursée par les mutuelles. Une prise en charge à 100% par l'assurance maladie se justifie lorsque des traitements / explorations coûteux et prolongés sont envisagés (hospitalisations en centre de rééducation, ...). En cas d'impossibilité de régler des frais de soins ou en cas de traitement non remboursable, les patients peuvent se rapprocher de leur CPAM pour des remboursements exceptionnels.

Prise en charge ostéo-articulaire

La prise en charge ostéo-articulaire repose selon les cas, sur : le traitement d'une éventuelle scoliose (kinésithérapie, corset, chirurgie), les appareillages, les orthèses, les infiltrations radioguidées et la prévention de l'ostéoporose.

Les objectifs de la rééducation sont multiples : prévenir et limiter les conséquences de l'hypermobilité articulaire, diminuer les douleurs, récupérer ou compenser les limitations fonctionnelles (marche, préhension, contrôle sphinctérien), adapter la vie courante, la vie scolaire et professionnelle, accompagner l'autonomisation des patients. L'ergothérapie et la psychomotricité sont complémentaires à la prise en charge en kinésithérapie.

Les programmes d'Education Thérapeutiques des Patients (ETP) s'inscrivent dans cette démarche. Deux programmes sont validés par l'ARS en France en 2019 à Garches et à Lyon. Les exercices d'entraînements cardiovasculaires et musculo-squelettiques doivent être encouragés, mais individualisés et adaptés avec précaution, encadrés par un professionnel (APA). Les activités de compétition, telles que la gymnastique, le soulèvement répétitif de charges lourdes et les sports qui causent un stress articulaire important ne sont pas recommandées. De même, il faut éviter les sports de contact / de pivot.

Cette prise en charge est commune à tous les types de SED NV.

5.4 Prise en charge en neurologie et psychiatrie

5.4.1 Prise en charge des troubles neurologiques des SED NV

Les patients atteints de SED NV souffrent plus fréquemment de céphalées (49) : migraines, céphalées de tension, hypertension intracrânienne, instabilité crania-cervicale et troubles du rachis cervical, troubles de l'articulation temporo-mandibulaire.

Plus rare dans les SED NV que dans les SED vasculaires, il faut savoir néanmoins évoquer une dissection de la carotide. (50). Les traitements habituels de la migraine (AINS, triptans, caféine, acupuncture, méditation) peuvent être proposés (50).

Malformation de Chiari type I (MCI)

La malformation de Chiari de type I (MCI) a été signalée comme une affection peut-être plus fréquente dans le SEDh. Les indications chirurgicales sont celles habituellement utilisées dans le cas des Chiari sans SED NV. En général ceux-ci comportent les patients symptomatiques et ceux qui (même asymptomatiques) présentent une cavité syringomyélique. Il n'y a pratiquement jamais d'urgence dans la prise en charge des Chiari. L'association de MCI et de SED NV est aggravée par des problèmes de gestion distincts, notamment l'instabilité crania-cervicale qui peut nécessiter parfois une fixation. Le risque de fuites de liquide céphalo-rachidien est le même que celui pour tout abord de la fosse postérieure. Des cas sporadiques de régression spontanée de MCI ont été décrits (50) .

L'instabilité atlanto-axiale

L'instabilité atlanto-axiale (IAA) est une complication potentielle mais rare de toutes les formes de SED NV. La première ligne de traitement devrait être une minerve, une kinésithérapie adaptée et l'évitement des activités qui provoquent une exacerbation des symptômes de l'IAA. Si le traitement non chirurgical échoue, la stabilisation par fusion de C1 / C2 peut être proposée. . La fusion Occiput (C0) / C1 / C2 doit être envisagée en présence d'une instabilité crania-cervicale, d'une invagination basilaire avec instabilité de l'odontoïde (dans le cas d'une invagination simple une voie d'abord trans-orale peut être nécessaire) ou d'une malformation de Chiari complexe (50).

L'instabilité crania-cervicale (ICC)

L'instabilité crano-cervicale (ICC) est reconnue dans certains SED NV rares comme une manifestation de la laxité ligamentaire. Il a été démontré que l'hyperlaxité ligamentaire entraîne des lésions neuraxiales. Les indications chirurgicales comprennent les céphalées sévères, les symptômes constituant le syndrome médullaire cervical, les déficits neurologiques liés au tronc cérébral et à la colonne vertébrale supérieure, les signes radiologiques de l'ICC (50).

La cyphose segmentaire et instabilité

La prévalence de la cyphose segmentaire cervicale et thoracique dans la population de patients atteints de syndromes d'hypermobilité n'est pas bien établie. Cependant, la discopathie et la maladie spondylootique dégénérative précoce chez les patients SEDh et SED de type classique sont bien établies. Le SED NV se caractérise par une instabilité segmentaire, une cyphose et une scoliose (50).

La prise en charge initiale comprend les orthèses cervicales et la kinésithérapie avec des thérapeutes bien informés sur l'hyperlaxité ligamentaire et l'évitement de certaines activités. Le repos améliorera souvent les symptômes. Si les symptômes sont réfractaires à la gestion conservatrice, la fusion et la stabilisation de niveaux instables peuvent être indiquées. Le taux de dégénérescence des segments adjacents n'est pas déterminé dans la population des SED NV, mais il devrait être pris en compte dans la planification chirurgicale (50).

Syndrome de la moelle attachée basse

Le Syndrome de la moelle attachée (SMA) dans les cas de SED NV est le plus souvent associé à un filum terminal anormal, généralement caractérisé par un lumbago et la triade clinique : vessie neurogène, faiblesse musculaire qui peut aller jusqu'à déficit moteur et troubles de la sensibilité des membres inférieurs. Le traitement chirurgical consiste en une laminectomie L4 –L5 ou L 5 – S, ouverture durale, et section du filum en ayant au préalable identifié celui-ci, par une stimulation électrique. La stimulation électrique doit être sans réponse dans le cas du filum et donner une réponse motrice si elle concerne une des racines de la queue du cheval. Enfin, une résection microchirurgicale du filum terminal (généralement un segment de 10 mm) est réalisée. Le filum réséqué peut être analysé au plan histopathologique (50).

Dystonie et autres troubles du mouvement

Il n'existe pas de traitement établi pour les troubles du mouvement chez les patients atteints de SED NV (50). Un avis neurologique est souhaitable en cas de dystonie significative.

Symptômes neuromusculaires des SED

Les patients atteints de SED NV présentent des symptômes pouvant souvent évoquer des maladies neuromusculaires (myalgies, douleurs des épaules et des régions des ceintures, crampes nocturnes au niveau des mollets). L'hypermobilité, l'instabilité des articulations, l'hyperlaxité et les douleurs articulaires peuvent conduire à l'évitement de l'activité physique, avec une atrophie des muscles et des difficultés motrices par manque d'entraînement (50).

Une étude a montré des succès associant thérapie physique, thérapie cognitivo-comportementale et thérapie de groupe, suivies d'exercices individuels à domicile et de conseils hebdomadaires donnés par un physiothérapeute, suivis d'une réadmission pour réévaluation et conseils. Les patients ont signalé une amélioration des performances des activités quotidiennes, de la force musculaire et de l'endurance, une réduction de la kinésiophobie et une participation accrue à la vie quotidienne (50).

Kyste de Tarlov

Les kystes de Tarlov sont des kystes péri-neuraux qui peuvent exercer une pression sur les structures neurales adjacentes (50).

Les crises d'épilepsie et un retard de développement global sont très rares et doivent faire évoquer un autre diagnostic que le SED (filaminopathies...).

5.4.2 Prise en charge des troubles psychiatriques des SED

Les troubles psychologiques et les difficultés émotionnelles dont la dépression, l'anxiété, les troubles affectifs, une faible confiance en soi, une dévalorisation de soi et un sentiment d'incurabilité sont fréquents chez les personnes atteintes de SED NV. Ces problèmes peuvent exacerber l'expérience de la douleur, ainsi que d'autres manifestations (notamment gastro-intestinal et autonome). Cela peut conduire à des comportements d'évitement, à une exacerbation du dysfonctionnement et de l'invalidité. Des sentiments de ressentiment, de méfiance et d'hostilité entre le patient, la famille et l'équipe soignante peuvent se développer. Être ignoré, se voir attribuer une explication psychologique et/ou psychiatrique, ne pas être respecté et se sentir traité comme un objet pourrait conduire à une méfiance à l'égard des soignants et créer des difficultés d'adhésion aux soins. A l'opposé, ne pas tenir compte du retentissement des comorbidités psychologiques peut conduire à un traitement sous-optimal (2).

Les manifestations psychiatriques des SED NV sont d'expression et d'intensité variables. Elles sont fréquentes, principalement à type de dépression et d'anxiété, qui majorent le ressenti douloureux du patient. Les patients avec un SED NV présentent des troubles de l'humeur particulièrement dus à un besoin d'informations sur la maladie (diagnostic, prise en charge, projet thérapeutique), à la diminution de leur qualité de vie et à des douleurs mal soulagées. Ils ont un besoin de reconnaissance de leur pathologie et d'écoute. Les patients rapportent également d'autres types de trouble: stress post-traumatique et de trouble de l'attention d'hyperactivité (2). On trouve chez ces patients les différents types de troubles psychiatriques ci-dessous :

- **Troubles anxieux, de l'humeur et dépression :**

Troubles de l'anxiété

La relation entre SEDh et les troubles anxieux a été largement explorée au cours des 30 dernières années et la littérature actuelle soutient une association solide entre ces deux variables (51).

Troubles de l'humeur

Certaines études ont examiné la relation entre les troubles de l'humeur et SEDh, mais les recherches dans ce domaine sont nettement moins importantes que celles associées aux troubles anxieux (52).

- **De façon plus réactionnelle des dépendances ont pu être parfois mises en évidence**

La plupart des recherches sur les troubles addictifs dans le SEDh étaient axées sur des substances (alcool et tabac principalement) (52).

Certains patients ont recours à l'utilisation du cannabis pour soulager leurs douleurs. La prise en charge par un addictologue est parfois recommandée.

- **Tout comme parfois des troubles du comportement alimentaire**

La plupart des études semblent indiquer une relation entre le morphotype longiligne et le SEDh, avec des taux plus élevés de troubles de l'alimentation restrictifs ou compensatoires tels que l'anorexie ou la boulimie (52). Mais beaucoup de patients souffrent aussi d'une surcharge pondérale en raison d'une sédentarité secondaire à leur maladie.

- **Un trouble psychotique ou des troubles de la personnalité sont parfois observés, mais ne semblent pas plus fréquent que dans la population générale**

Certains articles traitent de la relation entre SEDh et la schizophrénie (52). Il semble important d'évoquer des diagnostics différentiels en cas de troubles psychiatriques sévères associés, avant de conclure à un SED. La revue de la littérature mentionne que différents types de troubles psychiatriques ont été retrouvés chez les SEDh. Cependant, données dans le domaine des troubles de la personnalité sont très rares et à ce jour, une seule étude a été publiée à ce sujet (52).

- **Troubles neuro-développementaux**

C'est un domaine de recherche en plein essor qui pourrait indiquer un degré de co-occurrence de SEDh et de certains troubles neuro-développementaux, notamment à types de déficit de l'attention / hyperactivité, les troubles de la coordination, du développement et des troubles du spectre autistique (52). Des études complémentaires sont indispensables pour confirmer cette observation et en comprendre les origines, car tous les experts ne confirment pas cette impression.

Prise en charge psychiatrique et psychologique pour les patients avec SEDh

La prise en charge des troubles de l'humeur est plurimodale (médicamenteuse et non médicamenteuse). Ces troubles nécessitent une évaluation et un suivi psychiatrique ou psychologique. L'approche cognitivo-comportementale (50,52) permet de mieux gérer les douleurs et améliorer la qualité de vie des patients. La prise en charge médicamenteuse repose sur l'instauration d'une pluri-médication en fonction des symptômes et de leurs évolutions (anxiolytique, psychotrope).

La thérapie cognitivo-comportementale est particulièrement bénéfique si le patient souhaite s'engager activement dans le processus (44). La distraction, l'hypnose et la prescription adaptée d'antidépresseurs peuvent également être bénéfiques aider (2). Bien qu'aucune étude spécifique sur le traitement psychopharmacologique des SEDh n'ait encore été publiée, certains auteurs avancent l'hypothèse selon laquelle les patients SEDh ont une consommation d'anxiolytiques importante (52). Si un traitement psychotrope est indiqué, les psychotropes ayant une action antalgique connue seront préférés.

Les problèmes psychiatriques et psychosociaux doivent être explorés et correctement évalués chez ces patients. La douleur, les sentiments négatifs et une mauvaise régulation des émotions sont fréquemment associés à cette maladie. La prise en compte de tous ces aspects pourra aider à élaborer des protocoles adaptés de traitement psychiatrique fondé sur des preuves et d'interventions psychosociales (52).

Synthèse

Prise en charge en neurologie et psychiatrie

Les patients souffrent fréquemment de céphalées. En cas de migraine, les traitements habituels de la migraine (triptans, caféine, acupuncture, hypnose, méditation,...) peuvent être proposés. Devant des symptômes atypiques, il faut néanmoins savoir évoquer et explorer d'autres complications neurologiques pouvant s'y associer : dissection artérielle, malformation de Chiari, instabilité vertébrale, syndrome de la moelle attachée basse, mouvements anormaux, atteinte neuro-musculaire et kystes de Tarlov.

Les dysfonctionnements psychologiques sont fréquents, pouvant exacerber l'expérience de la douleur et les autres signes fonctionnels. Ils sont souvent dus à un besoin d'informations sur la pathologie (diagnostic, prise en charge, projet thérapeutique, transmission génétique), à une diminution de la qualité de vie et à des douleurs mal soulagées. Ces troubles nécessitent une évaluation, une prise en charge et un suivi psychiatrique ou psychologique. Une approche cognitivo-comportementale, lorsqu'elle est possible, permet de mieux gérer la douleur.

Ces aspects sont particulièrement vrais pour les SEDh, pour lesquels il n'existe pour le moment pas de test paraclinique confirmant le diagnostic, ce qui génère beaucoup d'interrogations pour les patients, leur entourage et leurs soignants.

5.5 Aspects sociaux (scolarité, insertion professionnelle, place des aidants, aides existantes, évaluation du handicap, recommandations médico-sociales)

La prise en charge sociale doit être intégrée dans le projet thérapeutique personnalisé. La sécurité sociale rembourse une partie des frais engagés pour les traitements antalgiques et les attelles / vêtements compressifs. L'autre partie est remboursée par les mutuelles. Une prise en charge à 100% par l'assurance maladie se justifie lorsque des traitements coûteux et prolongés sont envisagés (en particulier lorsque des hospitalisations en centre de rééducation sont nécessaires). En cas d'impossibilité de régler des frais de soins ou en cas de traitement non remboursable (pédicure, podologie, anneaux de Murphy...), les patients peuvent se rapprocher de leur CPAM pour des remboursements exceptionnels.

En fonction de la sévérité des symptômes, les patients peuvent faire reconnaître leur caractère handicapant auprès des instances du handicap (MDPH)

Il est nécessaire de tenir compte des conséquences de la maladie pour adapter les conditions de travail : sécurité du poste de travail, adaptations de l'équipement et du poste de travail, en lien avec la médecine du travail. La collaboration avec un travailleur social est très souvent utile.

Dans certains cas, certaines mesures pourront être préconisées par les médecins MPR et du travail :

- Prévention des risques de chute ou de blessures (entorses, luxations, plaies cutanées...) : utilisation d'un coussin, d'un support à mémoire de forme ou d'un coussin à air, d'un siège médicalisé, utilisation de protection molle sur les pieds de table,

support à mémoire de forme sur les accoudoirs du siège et devant le clavier de l'ordinateur ou du plan de travail

- Prévoir un horaire adapté, favoriser le télétravail, placer le poste de travail à proximité des commodités, éviter les situations de stress, utiliser un fauteuil roulant en cas de crises douloureuses ou d'impotence fonctionnelle.
- Adapter le poste de travail : aides à la préhension, outils de travail à proximité du poste et à hauteur de mains...

L'objectif est de maintenir au maximum l'autonomie du patient. Le poste de travail doit être ergonomique pour réduire la fatigue.

Chez l'enfant, il est fondamental de maintenir la scolarité. La scolarité doit se faire dans un milieu ordinaire, près de la famille. Les activités de gymnastique ne doivent pas être systématiquement contre-indiquées mais doivent être adaptées aux capacités de l'enfant, à sa fatigabilité et à ses douleurs. Un PAI est souvent nécessaire.

L'ensemble des aides sociales disponibles pour les personnes handicapées au Centre de référence pour les Syndromes d'Ehlers-Danlos non vasculaires de l'Hôpital Raymond Poincaré est présenté [en annexe 6](#).

Douleurs et fatigue chronique

Tableau 5 Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Voermans 2011 Hollande Fatigue is associated with muscle weakness in Ehlers-Danlos syndrome: an explorative study</p>	<p>Déterminer la relation entre faiblesse musculaire et fatigue ; décrire le bilan à réaliser</p>	<p>Etude transversale Niveau 4 Grade C</p>	<p>30 adultes avec SED</p>	<p>Examen clinique et interrogatoire ; questionnaire CIS, SIP</p>	<p>Faiblesse musculaire ; myalgie fréquente ou continue ; distance de marche maximale <5 kms ; sport <1h/semaine ; testing musculaire manuel ; dynamométrie ; interrogatoire sur l'activité physique réalisée ; chirurgie orthopédique</p>	<p>Faiblesse musculaire avec réduction des activités de la vie quotidienne Bilan comprenant un testing musculaire ; une dynamométrie et un interrogatoire sur l'activité physique</p>
<p>Chaléat 2008 France Prise en charge du handicap fonctionnel des pathologies génétiques douloureuses</p>	<p>Evaluer l'impact d'un programme d'éducation thérapeutique pour les SEDhs</p>	<p>Etude de cohorte Niveau 2 Grade B</p>	<p>18 patients avec SEDhs</p>	<p>Programme comprenant les recommandations de la HAS</p>	<p>Syndrome anxieux ; fatigue chronique ; image corporelle perturbée ; situation de handicap, invalidité ; programme multidisciplinaire (MPR, généticien, rhumatologue, kinésithérapeute, ergothérapeute, psychologue et infirmier) ; thèmes abordés (maladie, génétique, diagnostic, activités physiques, appareillage, douleur, traitements médicamenteux et non médicamenteux ; retentissement émotionnel et social ; atelier pour les accompagnants)</p>	<p>Apport d'un programme d'éducation thérapeutique multidisciplinaire</p>

Syndrome d'Ehlers-Danlos Non Vasculaire

<p align="center">Camerota 2011 Italie</p> <p>Neuropathic pain is a common feature in Ehlers-Danlos syndrome.</p>	<p>Caractériser la douleur et sa prise en charge chez les patients SED</p>	<p>Etude de cohorte Niveau 2 Grade B</p>	<p>44 patients avec SEDh et classique</p>	<p>Questionnaire NPSI</p>	<p>Douleurs neuropathiques ; douleur nociceptive ; AINS, anti-dépresseur ; anti-épileptique ; opioïde ; NRS ; NPSI</p>	<p>Douleur neuropathique Bilan par NPSI et NRS Prise en charge pharmacologique</p>
<p align="center">Gallo 2012 France</p> <p>Que sont devenus les adolescents douloureux chroniques? Suivi d'une cohorte.</p>	<p>Décrire les douleurs musculo-squelettiques d'une population d'adolescents</p>	<p>Etude de cohorte Niveau 2 Grade B</p>	<p>44 Adolescents avec douleurs musculo-squelettiques</p>	<p>Entretiens</p>	<p>Réapparition des douleurs après un intervalle libre ; habitude à la douleur ; intensité douloureuse moins importante ; gêne dans les activités professionnelles, absentéisme professionnel ; antalgiques auprès du médecin traitant</p>	<p>Récidive des douleurs, habitude, antalgiques nécessaires</p>
<p align="center">Albayrak 2014 Turquie</p> <p>Is pain the only symptom in patients with benign joint hypermobility syndrome?</p>	<p>Evaluer la douleur, la dépression, la fatigue, le sommeil et leurs prises en charge chez les patients avec SEDh</p>	<p>Etude comparative Niveau 2 Grade B</p>	<p>115 patients avec SEDh</p>	<p>Examen clinique, questionnaire</p>	<p>Composantes physique, émotionnelle, mentale réduites ; dépression plus importante ; fatigue plus importante ; sommeil altéré ; EVA</p>	<p>Dépression, fatigue, manque de sommeil associé à des douleurs chroniques PEC par autoévaluation ?</p>
<p align="center">Rombaut 2015 Belgique</p> <p>Chronic pain in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: evidence for generalized hyperalgesia.</p>	<p>Caractériser les seuils douloureux chez les patients avec SEDh</p>	<p>Etude comparative Niveau 2 Grade B</p>	<p>23 patients avec SEDh</p>	<p>Questionnaire ; algomètre</p>	<p>Analgésiques, antidépresseurs ; douleurs musculo-squelettiques généralisées de durée longue ; douleurs nociceptives, douleurs neuropathiques ; seuils douloureux plus faibles ; PD-Q ; EVA</p>	<p>Hyperalgésie généralisée avec douleur nociceptive et neuropathique PEC par auto-évaluation par EVA ou PD-Q</p>

<p>Arthur 2016 USA</p> <p>Pain control methods in use and perceived effectiveness by patients with Ehlers-Danlos syndrome: a descriptive study.</p>	<p>Décrire les méthodes de contrôle de la douleur chez les SED</p>	<p>Etude de cohorte Niveau 2 Grade B</p>	<p>1179 patients avec SED</p>	<p>Questionnaire</p>	<p>Froid, crème, aspirine, AINS (douleur aiguë) ; exercice régulier, régime, anti-épileptique, herbes médicinales, psychothérapie (douleur chronique) ; éviter les activités dangereuses, thérapie par le chaud, attelle, kinésithérapie, opioïdes (douleur aiguë et chronique) ; les plus utilisés pas forcément les plus utiles (douleur aiguë), opioïde le plus efficace puis attelle (douleur chronique) ; opioïdes et massage (douleur chronique et aiguë) ; réduction de la composante sociale</p>	<p>Traitement multimodal selon le type de douleur</p>
<p>Hershenfeld 2016 Canada</p> <p>Psychiatric disorders in Ehlers-Danlos syndrome are frequent, diverse and strongly associated with pain.</p>	<p>Caractériser les manifestations psychiatriques et leurs prises en charge dans les SED</p>	<p>Etude rétrospective Niveau 4 Grade C</p>	<p>106 patients avec SEDc ou hypermobile</p>	<p>Examen clinique</p>	<p>Dépression, anxiété, douleur articulaire, douleur abdominale, migraine, douleur neuropathique associées aux troubles psychiatriques, troubles de l'humeur ; EVA</p> <p>Troubles psychiatriques fréquents ; dépression et anxiété surtout ; symptômes douloureux associés avec troubles psychiatriques ; thérapie cognitivo-comportementale</p>	<p>Troubles de l'humeur PEC par auto-évaluation par EVA</p> <p>Troubles psychiatriques de type anxiété / dépression associés à des symptômes douloureux</p>
<p>Scheper 2016 Hollande</p> <p>Disability in Adolescents and Adults Diagnosed With Hypermobility-Related Disorders: A Meta-Analysis</p>	<p>Caractériser la douleur et la prise en charge chez les adolescents et les enfants avec SEDh</p>	<p>Etude comparative Niveau 2 Grade 2</p>	<p>148 enfants et adolescents avec SED</p>	<p>Examen clinique et questionnaire</p>	<p>Hyperalgésie douloureuse, intensité de la douleur ; toutes les zones sauf le tibia ; seuils douloureux abaissés : avant bras, deltoïde. EVA</p>	<p>Hyperalgésie généralisée</p> <p>PEC par auto-évaluation par EVA</p>

Syndrome d'Ehlers-Danlos Non Vasculaire

<p>Stern 2017 USA Musculoskeletal Conditions in a Pediatric Population with Ehlers-Danlos Syndrome</p>	<p>Evaluer la présence d'instabilité et de douleur articulaire chez des enfants et des adolescents avec SED</p>	<p>Etude rétrospective Niveau 4 Grade C</p>	<p>205 enfants et adolescents avec SED</p>	<p>NA</p>	<p>Douleur, syndrome douloureux régional chronique ; EVA</p>	<p>SDRC PEC par auto- évaluation par EVA</p>
--	---	---	--	-----------	--	--

Tableau 6 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Syx 2017 Belgique Hypermobility, the Ehlers-Danlos syndromes and chronic pain	Décrire la douleur associée au SED	Non	Non	Patients avec SED	Hypermobilité articulaire généralisée ; arthralgies ; spondylose ; luxations d'au moins une articulation ; épicondylite, bursite, ténosynovite, douleur récidivante et chronique ; inflammation péri-articulaire ; myalgies	Luxations articulaires avec douleur, inflammation périarticulaire
Scheper 2015 Hollande Chronic pain in hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome (hypermobility type): it is a challenge.	Evaluer la prise en charge de la douleur chronique dans le SEDh	Non	Non	SEDh	Douleurs chroniques ; kinésiophobie ; faiblesse musculaire ; instabilité articulaire ; altération de la proprioception	Prise en charge physique et psychologique de la douleur
Scheper 2015 Hollande Chronic pain in hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos	Décrire les principaux challenges de la prise en charge des patients avec SEDhs	Oui <u>Date</u> ; 2015 <u>Base de données</u> : CENTRAL, Medline <u>Mots-clés</u> : (GJH, HMS, EDS-HT), symptoms (pain,	Pathologie définie avec des critères objectifs ; >16 ans	Patients avec SEDhs	Douleur chronique, généralisée ; douleur musculo-squelettique ; hyperalgésie ; anxiété ; stress ; facteurs psychosociaux ; auto/hétéro-évaluation ; EVA handicap augmentant avec la douleur, la fatigue, l'anxiété	Douleur chronique associant une composante psychiatrique Bilan par auto/hétéro-évaluation avec EVA

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
syndrome (hypermobility type): it is a challenge.		fatigue, generalized joint hypermobility, loss of motor control, proprioceptive deficits, muscle weakness, loss of cardiovascular exercise tolerance, multi-systemic complaints and symptoms of anxiety/depression), disability (activity limitations, participation restrictions) and treatment				
Rabin 2017 USA Update in the Treatment of Chronic Pain within Pediatric Patients	Caractériser le traitement et la prise en charge de la douleur chronique chez l'enfant	Non	Non	Enfants douloureux chroniques avec SED	Approche multimodale : kinésithérapie ; thérapie cognitivo-comportementale ; médicaments ; procédures +/- invasives ; TENS ; AINS ; orthèse ; EVA	Approche multidisciplinaire dans le traitement des douleurs chroniques Bilan par autoévaluation avec EVA

Tableau 7 Recommandations de bonne pratique

Auteur,	Objectif	Stratégie de recherche	Recueil de l'avis des professionnels	Recueil de l'avis	Populations et techniques	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
----------------	-----------------	-------------------------------	---	--------------------------	----------------------------------	---

année, référence, pays		bibliographique renseignée (oui/non)*	(non, oui, lesquels)	des patients (non, oui)	(ou produits) étudiées	
Hakim 2017 UK Chronic fatigue in Ehlers-Danlos syndrome-Hypermobility type	Décrire l'association entre SEDh et fatigue, fournir des recommandations d'évaluation et de prise en charge	Oui Date : 2016 Base de données : NA Mots-clés : NA	Oui : professionnels du consortium international sur la fatigue chronique dans le SED	Non	Patients avec SEDh	<p>Fatigue chronique : persistante ou récurrente >6 mois ; inexpliquée ; non soulagée par le repos ; à l'origine d'une réduction des activités normales ;</p> <p><u>Causes</u> : troubles du sommeil, douleurs chroniques, fatigabilité musculaire, intolérance à l'orthostatisme, dérégulation cardiovasculaire, dysfonction intestinale, dysfonction urinaire, anxiété / dépression, migraine, céphalées</p> <p><u>Diagnostics différentiels</u> : infection chronique, pathologie endocrinienne, pathologie cardiovasculaire, apnées du sommeil, troubles neurologiques (myasthénie, sclérose multiple)</p> <p><u>Prise en charge</u> : évaluer la sévérité et son impact ; questionnaire MFI-SF ; Wood Mental Fatigue Inventory ; utilisation des échelles de fatigue ; mesure de l'activité</p> <p>Relation de confiance ; fixer des objectifs réalistes ; faire le point sur les traitements disponibles ; discuter la prise en charge sociale (soins, poste de travail, école) ; prise en charge multidisciplinaire ; éviter si possible les glucocorticoïdes, la thyroxine, les agents antiviraux ; maintenir l'autonomie (équipement à prévoir, adaptations de poste, maintien dans l'emploi et les études), techniques de relaxation (visualisation, massage, yoga, méditation, art-thérapie), repos, antidépresseurs tricycliques à faible dose, activité d'intensité croissante, prise en charge personnalisée</p>

6.1 Caractéristiques de la douleur dans les SED NV

6.1.1 Types de douleurs dans les SED NV

L'association Internationale d'Etude de la Douleur (International Association for the Study of Pain – IASP) définit la douleur comme « une sensation et une expérience émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrites en ces termes ».

On distingue trois grands types de douleur selon leur profil évolutif : douleur aiguë (inférieure à 3 mois), douleur procédurale (liées aux soins) et douleur chronique (sup 3 mois). La douleur est une sensation désagréable souvent causée par un stimulus intense ou dommageable qui conduit à se retirer du déclencheur de douleur, à protéger la partie du corps endommagée et à éviter les comportements / situations générant des expériences similaires à l'avenir (28).

Classiquement, on distingue la douleur en :

- douleur «nociceptive / inflammatoire», sensation physiologique générée par des tissus endommagés entraînant la stimulation de récepteurs de la douleur par la sécrétion de molécules pro-inflammatoires,
- douleur «neuropathique / neurogène», liée à une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel. (système nerveux périphérique ou central) impliqués dans la transmission et / ou la modulation des stimuli de la douleur.
- un autre sous-type de douleur est la douleur « dysfonctionnelle » (aussi appelée *sine materia* ou plus récemment nociplastique (53)), qui désigne des douleurs liées à un dysfonctionnement des systèmes de contrôle de la douleur sans lésion identifiée. Les douleurs dysfonctionnelles les plus fréquentes sont la fibromyalgie, la céphalée de tension, la colopathie 'fonctionnelle' ou la cystite interstitielle. Elles correspondent probablement à une augmentation anormale et intense par des mécanismes du système nerveux central (c'est-à-dire une sensibilisation centrale)d'une douleur générée par des stimuli externes et viscéraux (28).

Certaines douleurs peuvent coexister et peuvent dans certains cas évoluer vers des douleurs diffuses et s'apparenter à des douleurs dysfonctionnelles.

La douleur est incluse dans les critères de Villefranche pour le SEDh (54) en tant qu'élément mineur et majeur. Bien que considérées principalement comme d'origine musculo-squelettique et principalement liées à des lésions articulaires répétées ou chroniques, des preuves récentes indiquent fortement un spectre plus large de caractéristiques de douleur dans le SEDh (55).

Les manifestations douloureuses des SED NV se traduisent par des douleurs articulaires plus ou moins généralisées, associées à une fatigue intense avec un impact majeur sur les activités de la vie quotidienne. La prise en charge doit être pluridisciplinaire et multimodale. Les douleurs dans les SED NV peuvent être associées à plusieurs types de douleurs: nociceptives directement liées aux muscles, aux articulations et au tissu conjonctif affecté et neuropathiques caractérisées par une symptomatologie riche associant des douleurs à type de brûlure, décharge électrique, froid douloureux et des dysesthésies à type d'engourdissement,

démangeaison, fourmillement, picotement ainsi que la présence d'hypoesthésie et ou d'allodynie, localisées ou généralisées, souvent mal soulagées par les antalgiques habituels conduisant les patients à recourir à des antalgiques puissants ou à développer des stratégies d'adaptation (30).

La pathogenèse de la douleur chez les patients avec SEDh

Les causes sous-jacentes spécifiques et les mécanismes de la douleur chez les patients SEDh restent mal compris. Aucun modèle physiopathologique n'a encore été identifié, bien que des preuves aient été présentées concernant plusieurs types de mécanismes, notamment les composants nociceptifs et neuropathiques.

Des **douleurs nociceptives** se manifestent souvent aux premiers stades de la douleur aiguë et localisée. L'instabilité articulaire due à une laxité capsulo-ligamentaire congénitale prédispose les patients à des luxations et à des traumatismes répétitifs des tissus mous, tels que des surtensions et des déchirures ligamentaires et tendineuses (56,57). De plus, les microtraumatismes peuvent causer des dommages infracliniques qui ne sont souvent pas étayés par des antécédents reconnus de traumatismes articulaires (30). Les syndromes myofasciaux sont liés à la présence de points gâchettes (PG) « points fortement irritables et sensibles de 1 à 3 mm de diamètre situés dans un nodule au cœur d'une zone musculaire tendue » ; les mécanismes à l'origine de ces points gâchettes sont : un traumatisme direct, des contractions musculaires réduites, des contractions excentriques inhabituelles ou survenant sur un muscle non préparé, des contractions concentriques en excès. Les problèmes posturaux sont un moyen puissant d'activer et de pérenniser les points gâchettes. Ces points gâchettes (PG) sont à l'origine : (a) d'une douleur localisée retrouvée à la pression ; (b) d'une douleur dite référée située à distance du PG (par exemple douleurs référées des deux ou trois derniers doigts de la main en rapport avec un PG dans un muscle petit pectoral ou douleur péri-orbitaire ou rétro-orbitaire en rapport avec un PG situé dans un chef sternal du muscle sterno-cléido-mastoïdien) ; (c) d'une restriction de mobilité du muscle incriminé ; (d) : d'une diminution de la force du muscle siège du PG (58).

La survenue de microtraumatismes sur les surfaces articulaires peut conduire à une adaptation et à une compensation des mouvements, provoquant par conséquent une surcharge dans d'autres zones de l'appareil locomoteur (59). Parmi les autres facteurs contribuant à la douleur nociceptive, on peut citer de multiples interventions chirurgicales (56), une réduction de la masse osseuse (60) et une arthrose prématurée ; l'impact de ces deux derniers sur le phénotype de SEDh reste toutefois un sujet de discussion (30).

Outre la douleur nociceptive, des **douleurs neuropathiques** ont été relevées chez des patients SEDh et SEDc. Des preuves de compression et de neuropathies axonales dans divers types de SED NV ont été montrées et récemment, une augmentation de l'étirement nerveux lors d'événements articulaires du membre supérieur a été mise en évidence dans SEDh, ce qui peut contribuer à certaines caractéristiques neuropathiques périphériques de la douleur, telles que les paresthésies (30). La laxité au niveau du rachis peut entraîner des radiculalgies ou des compression directe des racines nerveuses (30). Enfin, une diminution de la densité des fibres nerveuses intra épidermiques a été mise en évidence dans des biopsies cutanées de patients SED NV et SEDh, fournissant des preuves de l'existence d'une neuropathie à petites fibres (30).

Douleurs chez les enfants atteints de SEDh :

Alors que les articulations portantes, comme les genoux et les chevilles semblent être plus fréquemment impliquées, il n'y a pas de schéma spécifique d'atteinte articulaire ou musculaire. Une théorie suggère que l'hyperlaxité implique une surcharge biomécanique sur les tendons et les tissus mous au cours de l'activité. Une démarche et une posture anormales chez les patients SEDh confortent l'argument selon lequel un stress biomécanique compensatoire ou anormal et une surcharge pourraient contribuer à la douleur. La laxité articulaire peut entraîner une subluxation et / ou une luxation récurrente avec développement ultérieur de douleur. L'épaule et la rotule sont les articulations les plus touchées. De plus, les patients traités pour SEDh peuvent être aux prises avec une faiblesse musculaire et une altération de la proprioception, ce qui déstabilise davantage leurs articulations, les exposant ainsi à un risque accru de lésion articulaire (61).

Le SEDh peut provoquer une détresse importante et créer des limites dans la vie quotidienne d'un patient. Cela peut conduire les patients atteints de SEDh à éviter certaines activités physiques qu'ils perçoivent comme étant néfastes ou provoquant une douleur. Ce comportement symptomatique les prédispose à un déconditionnement supplémentaire. Les symptômes ressentis par les patients SEDh peuvent avoir un impact négatif sur la qualité de la vie, perturber le sommeil et la scolarité, tout en limitant l'activité physique et les interactions sociales (61).

6.1.2 Localisation

Les causes sous-jacentes spécifiques et le ou les mécanismes de la douleur dans les SED NV, et en particulier dans les SEDh, ne sont pas bien compris, mais les douleurs aiguës et chroniques sont des manifestations communes et contribuent souvent à l'invalidité (23,25,26,47,55,56). La douleur est fréquemment associée à un contexte traumatologique (entorses répétées, les luxations), mais aussi aux antécédents d'interventions chirurgicales, nécessitant l'utilisation régulière d'analgésiques, et au retentissement fonctionnel important, indépendamment de la fatigue (56).

La douleur chez les SEDh commence généralement tôt dans la vie, soit durant l'enfance, soit au début de l'âge adulte (2,59,62–64). Elle est souvent déclenchée par des facteurs externes apparents tels que les blessures articulaires, la chirurgie, les activités sportives, la détresse psychologique ou les comorbidités diverses (59).

Les arthralgies et les myalgies sont les manifestations de la douleur les plus courantes chez les patients jeunes et adultes (56). La douleur est le plus souvent localisée aux cervicales, aux épaules, aux avant-bras, aux doigts, aux hanches, aux genoux et aux pieds, reflétant le schéma de douleur musculo-squelettique (47,56).

6.1.3 Locale/Diffuse

Au début, la douleur peut être limitée à quelques articulations et/ou muscles et présenter un schéma migratoire, mais elle devient progressivement plus persistante avec une distribution plus généralisée. Une fois la douleur généralisée, les patients perdent souvent la capacité de localiser son origine exacte. Les plaintes additionnelles courantes à ce stade incluent les

sensations de brûlure, les paresthésies périphériques, l'hyperalgésie généralisée, l'allodynie et l'hypersensibilité à divers stimuli, tels que la lumière, le son et les odeurs (31,65–67). Outre les douleurs musculo-squelettiques, les patients SEDh signalent souvent des douleurs dans des régions non articulaires telles que des maux de tête (47,57,62,68), des douleurs gastro-intestinales (62), génito-urinaires et pelviennes (69,70).

La douleur généralisée est une douleur souvent faible à modérée, qui commence tôt dans la vie et progresse avec le temps (57). Les douleurs semblent plus fréquentes et intenses chez les personnes avec un SEDh que chez les patients avec un SEDc. Par ailleurs, il semble exister une corrélation entre l'intensité de la douleur et l'hypermobilité. Les luxations, les interventions chirurgicales antérieures, la qualité du sommeil, et la douleur contribuent à un retentissement fonctionnel dans la vie de beaucoup de patients (56).

6.1.4 Douleur aiguë dans les SED NV

En raison de l'intégrité structurelle compromise des tissus conjonctifs, les patients souffrant de SED NV sont sujets à l'instabilité articulaire, entraînant des dislocations articulaires (déplacements complets et subluxations) et des lésions articulaires et des tissus mous (30). En conséquence, une douleur aiguë et récurrente occasionnelle est une manifestation courante de l'hypermobilité articulaire, qui peut évoluer vers une douleur chronique généralisée musculo-squelettique (71)

Au début, la douleur est souvent ressentie comme un symptôme aigu et localisé, en relation avec un traumatisme articulaire, tel que des luxations et des entorses (47,72), ou comme des «douleurs de croissance», de type :

- Crampes musculaires
- Inflammations périarticulaires
- Enthésopathies, telles que les tendinoses, les ténosynovites et les fasciites
- Et les syndromes de piégeage nerveux pouvant aggraver les douleurs musculo-squelettiques localisées (47)

6.1.5 Douleur chronique

La littérature récente souligne que la douleur chronique et la fatigue sont des caractéristiques majeures de diverses formes de SED NV, en particulier du SEDh (56,73) et que toutes deux contribuent à la situation d'invalidité / handicap (74). Parmi les différentes formes de douleur dans les SEDh, outre les douleurs musculo-squelettiques, la migraine semble également invalidante (68) (55).

La douleur chronique généralisée est souvent accompagnée d'une fatigue sévère, observée chez jusqu'à 84% des patients atteints de SEDh (73). Cette fatigue peut être suffisamment importante pour répondre aux critères du syndrome de fatigue chronique (75). La cause sous-jacente est incertaine et probablement multifactorielle, mais la faiblesse musculaire, les troubles du sommeil dus à la douleur, les problèmes de concentration et la dysautonomie cardiovasculaire peuvent être des facteurs contributifs (30).

Deux modificateurs importants ont été proposés pour jouer un rôle dans la génération de douleur chronique : le manque d'acuité proprioceptive et la faiblesse musculaire.

Plusieurs études ont démontré une altération de la proprioception chez les sujets SEDh (30). Comme la proprioception est essentielle à la stabilisation des articulations, le risque de blessure peut être accru chez les patients atteints d'hypermobilité.

Une faiblesse musculaire, probablement liée à une hypotonie musculaire, a également été observée et pourrait être due en partie à la laxité accrue des tendons, qui ne peuvent normalement pas transmettre la puissance produite par le muscle.

En outre, la peur de provoquer des douleurs et des blessures peut entraîner une baisse du niveau d'activité (kinésiophobie), entraînant finalement un déconditionnement et une intolérance à l'exercice (76).

6.2

Evaluation de la douleur

En raison du risque important de douleur dans les SED NV, celle-ci doit systématiquement être évaluée lors de chaque consultation. Les échelles validées doivent être utilisées selon l'âge et la situation du patient.

Des échelles de douleurs doivent être utilisées pour les situations de douleur aiguë et dans la douleur chronique, la situation globale du patient doit être évaluée, avec l'intensité de la douleur, sa localisation, mais aussi son retentissement fonctionnel, la qualité de vie (recommandations HAS de PEC de la douleur chronique des patients).

L'évaluation de la douleur est un des points cardinaux de la prise en charge des SED NV. Elle repose sur une évaluation à l'aide de questionnaires et d'échelles :

Echelle de mesure de l'intensité de la douleur :

- Echelle numérique comme l'Echelle visuelle analogique : EVA (https://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/evaluation/eva_image.pdf)

Diagnostic de la douleur neuropathique

- Questionnaire de recherche des douleurs neuropathiques : DN4, (<http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u161/evaluation/dn4ok.pdf>)

Evaluation de l'intensité de la douleur neuropathique

- Neuropathic pain symptom inventory: NPSI (https://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u161/evaluation/image_npsi.pdf)

Evaluation du retentissement de la douleur

- Echelle d'évaluation (auto---évaluation ou hétéro---évaluation) de l'impact fonctionnel induit par la migraine:HIT-6, (https://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u161/evaluation/hit_6_image.pdf)

Echelle du retentissement émotionnel

- Hospital anxiety and depressive scale: HAD (https://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/evaluation/notice_hads.pdf)

Evaluation de multidimensionnelle :

- Brief pain inventory BPI (https://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/evaluation/image_bpi.pdf)

Ces outils permettent de caractériser la nature de la douleur son intensité, sa fréquence et son retentissement (31,66, 77–88).

Chez les enfants, l'outil est à adapter en fonction de l'âge.

Pour sortir de la subjectivité du soignant, des échelles spécifiques comme EVENDOL (pour les enfants de moins de 7 ans) existent selon l'âge et le contexte en pédiatrie (<http://pediadol.org/EVENDOL-echelle-pour-evaluer-la.html>).

On peut retrouver :

- Une hétéroévaluation chez < 4ans (EVENDOL, NFCS, FLACC pour la douleur aiguë liée aux soins, ...)
- 4-6 ans : échelle des visages ou FPS-R, en cas de doute, il faut comparer une échelle d'auto et d'hétéro-évaluation pour s'assurer de la bonne compréhension.
- 6-8ans : EVA pédiatrique (horizontale),
- Après 8 -10 ans : évaluation numérique simple.

Enfin, on utilise l'outil qui plait le plus à l'enfant, comme indiqué dans les recommandations de la HAS mais aussi sur le site de la (Société Française d'étude et de traitement de la Douleur (SFETD) (<http://www.sfetd-douleur.org/enfant-0>, <http://www.sfetd-douleur.org/enfant-1>) ou PEDIADOL (<http://pediadol.org/-Evaluation-.html>).

Concernant les douleurs chroniques, il existe peu d'échelle. On réalise avec l'enfant un schéma corporel afin de préciser au mieux les différentes douleurs. Il est important d'évaluer le retentissement des douleurs chroniques sur le sommeil, l'anxiété, la dépression mais aussi rechercher un absentéisme scolaire, un isolement des pairs, une diminution des activités, évaluer l'impact familial des douleurs chroniques.

6.3 Prise en charge médicamenteuse selon le type de douleur

Étant donné la nature complexe de la douleur chez les patients SEDh, notre compréhension fragmentée des mécanismes sous-jacents à la douleur et l'absence de rapports sur l'efficacité des modalités de traitement dans les grandes cohortes, la gestion de la douleur aiguë et chronique chez ces patients est difficile, imparfaite et non standardisée. Elle nécessite une approche multidisciplinaire et adaptée au patient, associant une intervention pharmacologique à une thérapie physique et psychologique, afin de traiter les causes de la douleur et de minimiser la sensation de douleur, avec pour objectif commun d'améliorer la qualité de vie et le fonctionnement quotidien (30).

La prise en charge médicamenteuse, concernant principalement le traitement des **douleurs aiguës**, implique l'introduction d'analgésiques, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), d'antidépresseurs, de myorelaxants, de topiques locaux selon la nature de la douleur. Un traitement de fond de la douleur est souvent nécessaire afin d'éviter une surconsommation d'antalgiques de paliers 2 et 3 (39).

1. Paracétamol, aspirine, AINS
2. Codéine (Nouvelles recommandations 2016 de la HAS sur la limitation de l'usage de la codéine en pédiatrie notamment chez les moins de 12 ans, post amygdalectomie, si allaitement). Il reste en palier II en pédiatrie : nalbuphine (IV) et tramadol.
3. Dérivés morphiniques (opioïdes forts)

Les analgésiques oraux systémiques non opioïdes doivent d'abord être optimisés, comprenant à la fois du paracétamol et un inhibiteur anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Les AINS peuvent être utiles après des épisodes de luxation ou de subluxation ou en complément lors de poussées de douleur. Les relaxants musculaires peuvent aider à réduire la spasticité et la douleur nociceptive. Les benzodiazépines peuvent être envisagées pour une relaxation musculaire prudente à court terme, mais ne constituent pas un choix judicieux pour une utilisation à long terme en raison de la perte de l'effet myorelaxant au fil du temps, en plus des problèmes de tolérance et de dépendance. Les AINS peuvent exacerber la gastrite, les saignements et / ou les ecchymoses. Un traitement chronique par AINS à fortes doses peut également augmenter le risque de maladie coronarienne et d'insuffisance rénale ; ce risque doit être mis en balance avec la sévérité de la douleur du patient et devrait être encouragé à faire son propre choix quant à ces risques et avantages. Bon nombre des analgésiques susmentionnés augmentent les niveaux de sérotonine (tramadol, IRS, IRSNA). Par conséquent, il convient de surveiller les signes et les symptômes du syndrome sérotoninergique (2).

La douleur neuropathique nécessite souvent un traitement spécifique (cf. : <http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3/docs/main.pdf>). En première intention, il est recommandé d'utiliser un antidépresseur de la classe des tricycliques ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine-norépinéphrine et / ou un anti-épileptique de la classe des gabapentinoïdes. La lidocaïne topique et la capsaïcine peuvent également offrir certains bénéfices dans les douleurs neuropathiques périphériques (2) .

Les opioïdes et le tramadol sont plutôt réservés aux épisodes de douleurs aiguës. Ils sont également prescrits à faible dose en parallèle chez les patients dont la douleur est mal gérée par d'autres traitements, qui nécessitent une surveillance étroite. Le contexte de douleur aiguë qui nécessite un palier selon l'intensité des douleurs. Pour les douleurs aiguës modérées à intenses et en cas de mauvaise tolérance des paliers 2, l'OMS recommande une approche en 2 paliers avec l'utilisation de faible dose de morphine à la place du tramadol par exemple. Les récentes recommandations des *Centers for Disease Control* recommandent que les professionnels de la santé ne prescrivent des opioïdes que lorsque les bénéfices sont supérieurs aux risques attendus et évitent de prescrire simultanément des opioïdes et des benzodiazépines (2)

En cas de ressauts ou subluxation ou luxations, le MEOPA peut être une aide précieuse pour remettre l'articulation ou pour faire céder la douleur aiguë si le patient a remis seul son articulation. De même, en cas de ressaut de hanche ou d'une luxation plus difficile à remettre, un traitement par AINS quelques jours sous couvert d'inhibiteur de la pompe à protons est intéressant associé à une courte immobilisation antalgique par attelle ou à l'utilisation d'un fauteuil roulant manuel.

Chez les enfants, peu de traitement médicamenteux contre la douleur bénéficie d'une AMM.

Pour les douleurs chroniques, un traitement non médicamenteux sera privilégié (type relaxation thérapeutique). Dans les situations de douleur chronique, les antalgiques doivent être utilisés de manière programmés et délimités dans un certain laps de temps pour des

exacerbations douloureuses. L'usage de médicaments antalgiques peut entraîner des effets secondaires, principalement gastro-intestinaux. La physiothérapie (avec ou sans TCC) peut être associée à des médicaments adjuvants pour la gestion de la douleur chronique (28). Parmi eux, l'amytripyline, la duloxétine et d'autres IRSN sont les plus prometteurs en raison du faible nombre d'effets secondaires possibles et du large spectre de douleurs influencées positivement par ceux-ci. L'association de plusieurs médicaments est souvent plus efficace que l'utilisation ponctuelle d'un ou deux médicaments. La prévention pharmacologique et le traitement de l'ostéoporose sont justifiés en cas de faible masse osseuse documentée, associée à un risque accru de fracture (28). Pas d'utilisation au long cours de morphiniques. Les opioïdes sont rarement nécessaires pour le traitement des douleurs musculo-squelettiques chroniques (2) (Recommandations du SFETD cf. : https://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/recommandations/recos_opioides_forts_sfetd_version_1_ongue_compressed.pdf). Enfin, les soins locaux (par exemple post-chirurgie d'ongle incarné ou plaie qui n'en finit pas de cicatriser) du fait de la chronicité des douleurs et de la difficulté de cicatrisation des tissus, doivent s'accompagner de protocoles antalgiques bien pensés pour éviter les douleurs provoquées par les soins.

L'efficacité antalgique des injections de lidocaïne en sous-cutanée, de l'oxygénothérapie discontinue, des antiparkinsoniens et du baclofène, le Levocarnil n'a jamais été démontrée dans le cadre d'un essai clinique randomisé et contrôlé, ni dans le cadre d'une étude comparative. En l'état actuel des connaissances, ces traitements ne sont pas recommandés dans cette indication. De plus leur prescription est hors AMM.

Chez les enfants atteints de SEDh, le traitement de la douleur est axé sur la prévention et peut être mieux géré avec une approche multidisciplinaire. Les médicaments peuvent être utilisés avec parcimonie pour le soulagement des symptômes. Les anti-inflammatoires peuvent aider à soulager les douleurs articulaires. Les morphiniques sont utilisables et doivent être utilisés chez l'enfant dans les douleurs aiguës qui le nécessitent. En revanche, dans les douleurs chroniques, nous ne disposons pas de littérature permettant de soutenir cette pratique (cf. : recommandation HAS 2016 « les alternatives à la codéine ») mais selon l'avis d'expert du SFETD son utilisation doit être limitée chez l'adolescent SEDh présentant des douleurs chroniques. Si la question se pose, le traitement doit être instauré par une Unité douleur.

6.4 Prise en charge par rééducation

La gestion de la douleur passe également par une prise en charge MPR (Cf. Chapitre 5.2). Les enfants SEDh présentant des douleurs chroniques entraînant un retentissement doivent être adressés à une structure douleur chronique pédiatrique pour la mise en place d'un programme thérapeutique plurimodal, avec l'utilisation large des moyens non médicamenteux. Un soutien psychologique peut aider à gérer les comportements d'évitement de la douleur et à améliorer les facultés d'adaptations du patient (61).

6.5 Prise en charge psychologique

La prise en charge psychologique implique un engagement de l'équipe pluridisciplinaire (compréhension, empathie, objectivation) et du patient. L'implication d'un psychologue permet d'aborder la place de l'entourage dans la maladie et les phénomènes d'épuisement. Le suivi doit être initié dès l'annonce diagnostique et doit être réalisé de façon régulière tout au long du suivi.

Les facteurs psychologiques sont importants dans la vie d'un individu. L'expérience d'un stimulus douloureux, modifiant la perception et la réponse à une douleur aiguë augmente le risque de développer une douleur chronique. La douleur est intimement liée à la peur et à l'anxiété. La kinésiophobie est un symptôme courant dans le SEDh. À long terme, les comportements d'évitement résultant de la peur de la douleur entraînent une désuétude et un déconditionnement musculaire, générant une perte supplémentaire de force musculaire et de souplesse. Outre les stratégies d'évitement, d'autres mécanismes émotionnels et cognitifs contribuent probablement à la douleur chronique dans le SEDh. Cela aggrave souvent les incapacités fonctionnelles, altère le coping et conduit à une anxiété majeure et à la dépression, ce qui réduit la tolérance à la douleur et aggrave cette dernière (30).

Certains patients qui continuent à avoir du mal à gérer leur douleur peuvent avoir besoin d'un programme de gestion multidisciplinaire de la douleur. L'objectif global devrait être de maintenir un contrôle adéquat de la douleur à un niveau tolérable, et non d'éliminer complètement la douleur. Une telle gestion des attentes peut aider à réduire l'expérience subjective globale de la douleur, même lorsque la douleur somatique objective ne peut pas être complètement contrôlée (2). La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) a des approches à la fois formelles et informelles. Au niveau informel, cela implique une éducation sur les symptômes, une démystification des problèmes médicaux et une explication sur la manière dont l'inactivité peut aggraver un certain nombre de problèmes qui contribuent à la fatigue (par exemple, déconditionnement, intolérance à l'orthostatisme) (22).

Les patients peuvent être soulagés par d'autres méthodes non médicamenteuses : hypnose, sophrologie, relaxation, acupuncture, mésothérapie, massothérapie, méditation, application de patches antalgiques, de chaleur ou de froid et de TENS (neurostimulation électrique transcutanée). La prescription d'attelles / vêtements compressifs et la mise en décharge peuvent avoir un effet antalgique (en évitant le béquillage prolongé). Un suivi régulier permet de réajuster le traitement en fonction des plaintes du patient et doit être réalisé au sein de Structure Douleur Chronique (61,89,90).

Les techniques de relaxation sont très intéressantes pour apprendre à gérer les douleurs mais il ne faut pas trop « les relaxer » sinon les articulations peuvent se subluser.

Globalement, il est clair que plusieurs types de douleurs coexistent chez les patients atteints de SED NV, en fonction de l'apport des mécanismes nociceptifs, neuropathiques et de sensibilisation, et que de multiples facteurs biologiques et psychologiques contribuent au phénotype évolutif de la douleur. En outre, de nombreux facteurs génétiques et environnementaux contribuent au développement de la douleur.

Les déterminants génétiques de la variabilité de la sensibilité à la douleur, par exemple, qui sont indépendants du degré d'hypermobilité articulaire, pourraient influencer le phénotype de la douleur. Les études portant sur les seuils de douleur chez des individus en bonne santé

mettent en évidence le rôle prépondérant joué par les variations génétiques communes des protéines dans divers aspects de la neurotransmission de la douleur (30).

Les conseils sur la gestion de la douleur incluent (22):

- Les anti-inflammatoires et les analgésiques
- Opioïdes sont à utiliser avec parcimonie, de façon ponctuel, il est important de prendre beaucoup de précaution en cas de traitement long courts et d'évaluer régulièrement la balance bénéfique/risque. Cette balance est propre à chaque individu et peut évoluer au cours du traitement (Recommandations du SFETD cf. :https://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/recommandations/recos_opioides_forts_sfetd_ve rsion_longue.compressed.pdf.)
- La prise en charge de la douleur neuropathique lorsqu'elle est présente par les traitements spécifiques recommandés
- Exercice régulier, léger et non porteur.
- Techniques de relaxation incluant la réduction du stress basée sur la méditation pleine conscience et le biofeedback.
- Soutien psychologique, y compris thérapie cognitivo-comportementale.

6.6 Fatigue chronique

La fatigue psychique et physique est aussi fréquente que la douleur dans le SEDh (83). Il n'existe pas d'outil unique pour l'évaluation des patients souffrant de fatigue, qui permette une évaluation globale de sa gravité et de son impact. Les questionnaires de dépistage doivent être utilisés pour le diagnostic et la surveillance continue. La fatigue, tout comme la douleur, réagit souvent à un traitement tel que la thérapie par l'exercice sur le long terme (2).

Les questionnaires qui traitent de la fatigue incluent *l'Inventaire de fatigue multidimensionnelle - Formulaire abrégé* (IFM-FA), un instrument d'auto-évaluation en 30 questions conçu pour mesurer la fatigue. Il explore la fatigue générale, physique et mentale, la motivation et la réduction d'activité. Des sous-sections peuvent être utilisées pour examiner des domaines spécifiques tels que la fatigue psychique. Des outils simples, tels que le *Wood Mental Fatigue Inventory*, peuvent être utilisés en routine clinique (39).

Les échelles d'évaluation fonctionnelle, telles que l'enquête de santé générale abrégée sur l'étude des résultats médicaux (SF-361) et le profil d'impact sur la maladie peuvent être utiles.

Une revue (91) a identifié trois instruments courts présentant de bonnes propriétés psychométriques (l'échelle de fatigue, l'échelle d'impact de la fatigue et l'inventaire abrégé de fatigue), ainsi que trois instruments complets (l'inventaire de symptômes de fatigue, l'évaluation multidimensionnelle de la fatigue et l'inventaire des symptômes de fatigue multidimensionnelle). Ces mesures ont démontré leur capacité à détecter les changements au fil du temps et pourraient donc être plus adaptées à l'évaluation des affections chroniques à long terme (39).

L'information clinique la plus utile est peut-être celle tirée de l'enregistrement par le patient de ses activités quotidiennes, par exemple la distance durant laquelle un patient peut marcher sans s'arrêter pour se reposer ou le nombre de marches d'escalier qu'il peut monter (39). En consignnant une liste de ces activités et fonctions, le patient dispose d'une base de référence

à partir de laquelle il peut se fixer des objectifs et juger de l'amélioration de son bien-être en atteignant ces objectifs. Ce processus peut être répété pour constater et enregistrer de nouvelles améliorations au fil du temps (39).

Des appareils électroniques personnels sont maintenant disponibles pour mesurer l'activité et peuvent être utiles pour surveiller l'effort physique, en particulier pendant les programmes thérapeutiques (39).

Conseils de prise en charge

Les différents facteurs contribuant à la fatigue doivent être pris en compte, tels que l'anémie, les carences nutritionnelles, le déconditionnement à l'effort physique, les médicaments, les troubles du sommeil, la dysautonomie et / ou les aspects psychologiques, d'où l'importance de bien revoir le bilan initial.

Pour faciliter une gestion efficace de la fatigue, le clinicien doit établir une relation de collaboration avec le patient et ses soignants. Les relations avec la famille sont également importantes pour les enfants et les jeunes, ainsi que pour les personnes gravement fatiguées (39).

Le patient et son clinicien doivent partager la prise de décision en identifiant les causes et en reconnaissant les phases et l'impact de la gestion de la fatigue (39).

Cela peut inclure (39):

- L'importance d'exclure des maladies et des troubles sous-jacents
- Une reconnaissance de la maladie et des symptômes avec retentissement au niveau physique, émotionnel, social, y compris sur l'éducation et l'emploi.
- La détermination d'objectifs réalistes et de délais d'amélioration, mais aussi la gestion des revers et des rechutes.
- Une exploration de l'éventail des interventions et des stratégies de gestion disponibles, en tenant compte de l'âge des patients (en particulier chez les enfants), de la gravité de leurs symptômes, de leurs préférences et expériences, ainsi que de l'issue du traitement précédent.

Les personnes gravement fatiguées peuvent avoir besoin du soutien d'une équipe multidisciplinaire, par exemple infirmier, ergothérapeute, diététicien, psychologue, physiothérapeute et médecin de la douleur. Cela devrait être coordonné par un professionnel de la santé identifié, le plus souvent le médecin généraliste (39).

Le traitement principal est basé sur la prise en charge de la pathologie sous-jacente. Ceux-ci peuvent inclure des médicaments destinés à traiter l'hypotension orthostatique, des antidépresseurs, des anxiolytiques, des anti-allergiques, des stratégies d'aide au sommeil et la gestion de la douleur (28), ainsi que des modifications du mode de vie comprenant la stimulation, le changement du rythme de sommeil et même un changement de métier ou d'horaires de travail.

Il n'existe aucun traitement pharmacologique ou traitement curatif de la fatigue en soi. Les grandes revues systématiques n'ont pas identifié de traitements efficaces, mais de nombreux médicaments sont efficaces contre certains symptômes (par exemple, les maux de tête) et les affections concomitantes qui entraînent la fatigue (37). À moins d'un trouble médical sous-jacent, les médicaments suivants doivent être évités car ils peuvent être nocifs s'ils sont utilisés de manière inappropriée :

- Glucocorticoïdes (en l'absence d'autres indications)

- Thyroxine (en l'absence d'hypothyroïdie),
- Agents antiviraux (en l'absence d'infection virale active confirmée).

Les preuves sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de thérapies et de suppléments complémentaires contre la fatigue. L'efficacité sur la fatigue des compléments alimentaires et du Lévocarnil n'a pas été démontrée dans les SED NV, dans le cadre d'essais cliniques randomisés et contrôlés, ni dans le cadre d'études comparatives. En l'état actuel des connaissances, ces traitements ne sont donc pas recommandés dans cette indication.

Cependant, certains patients choisissent d'utiliser ces thérapies et les trouvent utiles, et il existe peu de preuves de préjudice. Les molécules classiquement citées comprennent le co-enzyme Q10, la L-carnitine (Lévocarnil), l'acide alpha-lipoïque, le magnésium, le nicotinamide adénine dinucléotide (NADH), les multivitamines et les minéraux. Si ces traitements sont essayés, hors AMM, ils ne doivent pas être poursuivis s'ils n'apportent pas d'amélioration significative de la fatigue.(39) Il faut également savoir que ces traitements sont souvent coûteux et nécessitent une surveillance pour éviter les carences nutritionnelles.

Les patients présentant une dysfonction intestinale sévère, type malabsorption chronique, peuvent avoir besoin de suppléments en raison d'un régime alimentaire restreint. L'expertise d'un diététicien peut être nécessaire dans cette situation (39).

Certains patients ne montrent pas de réponses significatives au traitement. Les patients atteints de maladies chroniques et invalidantes sont sujets au sentiment d'abandon et peuvent être vulnérables à des thérapies potentiellement toxiques (39).

Diverses caractéristiques de la maladie peuvent être identifiées comme contribuant à la fatigue dans le SEDh (Cf. Tableau XX) (28). Pour chacun d'eux, une série de recommandations sur le mode de vie et d'options thérapeutiques possibles sont proposées. Comme pour la douleur, il convient de souligner qu'aucun des traitements énumérés n'a démontré son efficacité chez les patients SEDh. Le patient doit en être prévenu par le prescripteur.

Un travail suggère une amélioration de la fatigue liée au modafinil chez les patients présentant une intolérance à l'orthostatisme (hors AMM), une caractéristique fréquente dans les SEDh (92). Enfin, une revue récente souligne que le syndrome de tachycardie posturale semble être la présentation la plus courante de la dysautonomie dans les SEDh (93). Cf 8.4.

Elle est souvent multifactorielle.

Parmi les conseils sur la gestion du sommeil, il est suggéré de (39):

- Expliquer l'effet des troubles du sommeil ou des mauvaises habitudes de sommeil sur la cause et l'exacerbation de la fatigue, pour aider le patient à comprendre comment son comportement peut influencer sur le cycle normal du sommeil jour / nuit.
- Identifier les troubles du sommeil telles que l'insomnie, l'hypersomnie, une altération du cycle sommeil-éveil et un sommeil non réparateur malgré un cycle apparemment apparent ou un sommeil prolongé
- Fournir des conseils généraux sur ce que signifie une bonne hygiène de sommeil (voir ci-dessous).
- Introduire progressivement des changements dans les habitudes de sommeil.

Une bonne hygiène de sommeil sous-entend de (39):

- Éviter les stimulants tels que la caféine ou la nicotine, surtout l'après-midi.
- Faire de l'exercice pendant la journée pour favoriser un bon sommeil.

- Éviter les repas hypercaloriques en particulier le soir.
 - Etablir une routine de détente régulière au moment du coucher : techniques de relaxation. La musique ou la lecture calme peut être relaxant pour certains.
 - Associer le lit au sommeil. Évitez d'y regarder la télévision, de jouer à des jeux vidéo, d'envoyer des SMS, des courriels, etc.
 - L'environnement de sommeil doit être agréable et relaxant.
 - Le lit doit être confortable et la pièce sombre, silencieuse et ni trop chaude ni trop froide.
- Au cours de la journée, l'exercice peut également favoriser la veille, tout comme une exposition adéquate à la lumière naturelle. Particulièrement tôt dans la journée, l'exposition à la lumière aide à maintenir un cycle veille-sommeil en bonne santé (39).

Des périodes de repos peuvent être nécessaires dans la routine quotidienne, mais la fréquence, la durée et les types d'activités doivent être adaptés à chaque individu (39). Il est important de maintenir un niveau d'activité aussi normal que possible tout en évitant les efforts excessifs (39).

Les conseils de repos pourraient inclure :

- Limiter la durée de la période de repos à, par exemple, 30 min.
- Entreprendre des activités physiques (arts, bricolage, etc.) et cognitives (lire, énigmes, etc.) de niveau adapté à la gravité des symptômes.
- Utiliser des techniques de relaxation

Le repos prolongé au lit devrait être évité si possible. Il est associé à un déconditionnement physique important, à des risques psychologiques et à des désordres médicaux, notamment de graves hypotensions posturales, thrombose veineuse, ostéoporose et escarres (39).

Les techniques de relaxation peuvent aider à gérer la douleur, les problèmes de sommeil, de stress ou d'anxiété (39).

Les techniques de relaxation courantes sont à envisager :

- Relaxation musculaire progressive.
- Visualisation.
- Mais également : massage, méditation, yoga, musique et / ou art thérapie.

La thérapie par exercices gradués et la gestion des activités quotidiennes sont également des approches thérapeutiques fondamentales (Cf. PEC MPR) (39).

Ces techniques non médicamenteuses doivent toujours être privilégiées, avant de prescrire des médicaments. Mais la douleur chronique peut avoir une influence dominante sur le sommeil et elle doit être gérée en conséquence. La prescription d'antidépresseurs tricycliques à faible dose, en particulier d'amitriptyline, peut être envisagée (39).

D'autres médicaments peuvent aider à dormir, ceux-ci incluent :

- La mélatonine,
- La doxépine
- La cyproheptadine
- La diphenhydramine
- Le trazodone
- Le propranolol

- Le clonazépam
- Le zolpidem,
- ...(entre autres, phytothérapie)

Et une variété d'autres, y compris les benzodiazépines, les bêta-bloquants, les relaxants musculaires et l'eszopiclone (39). Ou encore des solutions alternatives phytothérapeutiques comme la Valériane. Cependant ces médicaments n'ont pas fait l'objet d'études solides et ne sont donc pas validés. Ils sont prescrits hors AMM.

Tableau X: Tableau synthétique présentant les connaissances actuelles en matière de manifestations et de traitements de la fatigue chez les patients avec un SEDh par Castori et al, 2012 (28).

Facteurs	Traitement possible/ stratégie préventive
Faiblesse musculaire	Fitness en aérobie Exercices de renforcement Exercices de proprioception
Difficulté respiratoire	Exercices respiratoires / diaphragmatiques
Mauvais sommeil Syndrome d'apnées obstructives du sommeil	Contrôle du poids (IMC <25 kg/m ²) Pression positive continue des voies respiratoires (a) Dispositifs d'avancement mandibulaire Antidépresseurs Chirurgie nasale / pharyngée (b) Modafinil / armodafinil (adjuvant) Thérapie cognitivo-comportementale (adjuvant) Humidification chauffée (adjuvant)
Syndrome des jambes sans repos	Éviter la caféine, la nicotine et l'alcool Gabapentine et lamotrigine (c) Benzodiazépines
Douleurs nocturnes dans les membres et le dos, dysautonomie	Apport de soluté isotonique Éviter l'alcool, la chaleur, les repas copieux, la position couchée prolongée et les efforts excessifs Exercice régulier Médicaments hypertensifs (après avis d'un cardiologue)
Malabsorption (maladie cœliaque)	Régime sans gluten
Dépression réactive / trouble anxieux	Thérapie psychologique Thérapie psychopharmacologique
Utilisation excessive d'analgésiques	Modulation du traitement de la douleur

- a La pression positive continue des voies aériennes est la norme pour le traitement du syndrome d'apnée obstructive du sommeil.*
- b Les techniques invasives doivent être considérées avec prudence chez les patients atteints de troubles héréditaires du tissu conjonctif.*
- c Gérez avec prudence en raison du risque d'amplification des symptômes dysautonomiques.*

Maintenir l'indépendance

Pour les personnes souffrant de fatigue modérée ou grave qui n'ont pas réagi au traitement, le plan de gestion doit prendre en compte l'équipement et les adaptations nécessaires après avoir évalué les risques et les avantages pour chaque patient. Ces adaptations peuvent être des moyens précieux pour acquérir plus d'indépendance et améliorer la qualité de la vie. La perturbation de l'éducation / la scolarité ou de l'emploi nuit généralement à la santé et au bien-être. La capacité de poursuivre ces activités doit être abordée le plus tôt possible. Le clinicien doit évaluer l'aptitude des patients au travail et l'accès à l'éducation, et favoriser les ajustements ou adaptations nécessaires pour leur permettre de rester ou de reprendre ces activités (39). En parallèle il doit expliquer aux patients le risque du recours excessif au fauteuil roulant (déconditionnement et ses conséquences).

Synthèse

Prise en charge des douleurs et de la fatigue chroniques

La douleur et la fatigue chroniques sont des caractéristiques majeures de certains SED NV (en particulier les SEDh) et peuvent conduire à un déconditionnement physique. Ces symptômes doivent être évalués avec des outils adaptés (<https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/douleur1.pdf> et <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/doulenf4.pdf>).

Les douleurs sont nociceptives et neuropathiques, musculo-squelettiques et extra-articulaires (gastro-intestinales, pelviennes, ...).

Le traitement des douleurs nécessite une approche et un suivi multidisciplinaires et adaptés au patient, associant une intervention pharmacologique à une thérapie physique et psychologique, afin de traiter les causes de la douleur et de minimiser son ressenti.

La prise en charge médicamenteuse peut impliquer l'introduction d'analgésiques (3 paliers), de myorelaxants et de topiques locaux. Des molécules antidépresseurs / antiépileptiques (traitement de fond de la douleur neuropathique) peuvent être nécessaires afin d'éviter une surconsommation d'antalgiques de paliers 2 et 3 (39). Un suivi en Structure spécialisée Douleur Chronique (SDC) est préconisé.

Parmi les méthodes non médicamenteuses peuvent être proposés selon les cas : (auto)-hypnose, sophrologie, relaxation, méditation, acupuncture, mésothérapie, massothérapie, application de chaleur ou de froid, neurostimulation électrique transcutanée (TENS), ... Les attelles / vêtements compressifs et la mise en décharge (en évitant le béquillage prolongé) peuvent avoir un effet antalgique.

La fatigabilité est multifactorielle (musculaire, troubles de la proprioception, dysautonomie, douleurs...) et peut majorer des troubles neuropsychologiques. Il est important de rechercher et traiter d'éventuels facteurs aggravants : anémie, carence nutritionnelle, médicaments, troubles du sommeil, allergies, dysthyroïdie.

Les preuves sont insuffisantes pour recommander des médicaments contre la fatigue. Certaines molécules peuvent ponctuellement être tentées sur des périodes plus ou moins longue pour tester leur efficacité individuelle mais doivent être arrêtées en l'absence d'efficacité.

L'efficacité sur les douleurs et la fatigue des injections de lidocaïne en sous-cutané, de l'oxygénothérapie discontinue, des antiparkinsoniens, du baclofène, du Levocarnil n'a pas été démontrée dans les SED NV, dans le cadre d'essais cliniques randomisés et contrôlés, ni dans le cadre d'études comparatives. Seule une publication en fait mention dans le cadre de l'avis d'un expert. En l'état actuel des connaissances, ces traitements ne sont pas recommandés dans cette indication, d'autant plus que leur prescription est hors AMM et que leur innocuité n'est pas démontrée.

Ces considérations s'appliquent à tous les types de SED NV.

Prise en charge des atteintes cutanées

Tableau 8 Etudes cliniques

Auteur, année, Référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Van Damme 2016 Belgique Expanding the clinical and mutational spectrum of the Ehlers-Danlos syndrome, dermatosparaxis type.	Décrire les phénotypes cliniques des SED dermatosparaxis	Série de cas Niveau 4 Grade C	5 patients avec SED dermatosparaxis	Analyse génétique, biopsie cutanée	Lacérations cutanées ; contusions faciles ; cicatrices en papier de cigarettes ; cicatrices atrophiques ; fragilité cutanée ; peau douce, translucide ; hyperextensible ;	Atteintes cutanées avec peau hyperélastique, fragile, à cicatrisation lente et difficile
Reinstein 2013 Ehlers-Danlos syndrome type VIII is clinically heterogeneous disorder associated primarily with periodontal disease, and variable connective tissue features.	Décrire les aspects cutanés du SED de type parodontal	Série de cas Niveau 4 Grade C	1 famille avec SED parodontal	Analyse génétique, biopsie cutanée	Epistaxis occasionnel, ecchymose du tibia, cicatrice décolorée ; pas d'hypermobilité articulaire ; peau normale sans hyperextensibilité ; pas de cicatrice anormale ; anomalies des fibres de collagène	Atteintes cutanées avec peau décolorée voire normale avec anomalies des fibres du collagène, sans hyperextensibilité

Tableau 9 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Bowen 2017 UK Ehlers-Danlos syndrome, classical type.	Décrire les critères diagnostiques et la prise en charge thérapeutique du SEDc	Non	Articles décrivant le mécanisme, la description clinique, la prise en charge, les diagnostics différentiels	Patients avec SEDc	Hyperextensibilité cutanée ; difficulté de cicatrisation pariétale ; cicatrices atrophiques ; peau veloutée ; pseudotumeurs molluscoïdes ; sphérules sous-cutanées ; contusions faciles ; protection pour le front, l'épaule, le tibia ; acide ascorbique 2g/j chez l'adulte ; vasopressine ; chirurgie esthétique ; kinésithérapie ; natation ; exercices de renforcement musculaire ; ergothérapie ; exercices de proprioception ; Anti-inflammatoires en dernier recours ; exercices réguliers ; relaxation ; thérapie cognitivo-comportementale	Atteintes cutanées avec peau fragile, sphéroïdes sous-cutanées et pseudotumeurs molluscoïdes Proposer une prise en charge multidisciplinaire et multimodale
Tinkle 2017 USA Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history.	Décrire l'évaluation clinique des SEDhs	Non	NA	NA	Peau souple ; veloutée au toucher ; hyperlaxité de la peau, fragile ; contusions faciles ; cicatrisation pariétale altérée ; cicatrices atrophiques ; stries atrophiques ; kinésithérapie ; ergothérapie ; balnéothérapie ; AINS ; paracétamol ; inhibiteurs de COX2 ; lidocaïne ; myorelaxants ; Anti-dépresseurs tricycliques ; anti-épileptiques ; topiques locaux ; opioïdes et tramadol en 2 ^{ème} intention ; exercices physiques ; β -bloquant ; psychothérapie ; thérapie cognitivo-comportementale ;	Atteintes cutanées avec peau fragile, contusion facile et cicatrisation atrophique Prise en charge spécifique selon les manifestations cliniques

7.1 Généralités sur les atteintes cutanées des SED NV (points communs)

Les atteintes cutanées se manifestent par la présence d'une peau hyperextensible et fragile. Selon le type de SED NV, on note la présence d'une grande fragilité cutanée, de cicatrices atrophiques et d'une texture cutanée veloutée et molle.

La dysrégulation des mastocytes peut être impliquée dans des syndromes d'hypersensibilité immédiate et différée, des neuropathies et des troubles du tissu conjonctif (94). Une étude passe en revue la biologie de base des mastocytes et leur activation, ainsi que les travaux de recherche récents, qui impliquent un rôle de la dérégulation des mastocytes au-delà des troubles atopiques et dans un groupe de syndromes d'Ehlers – Danlos, de troubles d'hypersensibilité non IGE, et de dysautonomie (94). Mais des études complémentaires sont nécessaires pour apporter un niveau de preuve suffisant pour établir un lien entre SED NV et SAMA (Syndrome d'activation mastocytaire).

7.2 SED classique

La peau est hyperextensible (mesurée >2,5 cm sur au moins 5 sites du corps, dont face dorsale des mains et des pieds, région pré-tibiale, cou) et douce avec des cicatrices atrophiques larges sévères et des dépôts d'hémosidérine sur les tibias et les faces d'extension articulaires (22) On peut également trouver des pseudotumeurs molluscoïdes. Les ecchymoses sont fréquentes et débutent en général dans l'enfance lors de la marche.

Les patients présentant un SEDc présentent une extensibilité au-delà de la normale (22) La fragilité de la peau avec une cicatrisation difficile et conduisant à des cicatrices atrophiques est une caractéristique du type classique du SED (54) classique.

7.3 SED hypermobile

La peau dans le SEDh est différente de la peau normale et ces différences constituent une aide au diagnostic (2). Sa texture est typiquement douce, soyeuse ou veloutée au toucher. Elle peut être légèrement translucide, de sorte que les veines et les tendons sont plus apparents que la normale, mais ceci est moins marqué que dans les SED vasculaires (2).

La peau dans SEDh est également hyperextensible (2). La technique utilisée est importante pour obtenir des résultats fiables. L'étirement cutané est léger dans le SEDh (1,5 cm) et peut facilement être négligé si le clinicien le compare à celui observé dans le SEDc (2).

En observant un pli cutané sur le dos de la main de patients atteints de SEDh, on observe que la peau s'étire sur une zone beaucoup plus large que la normale, jusqu'au poignet et au-delà. Cependant, l'évaluation clinique de la laxité cutanée suit celle qui est décrite dans les nouveaux critères de diagnostic du SEDh (Cf. [Chapitre 4](#)) (2).

La peau du SEDh est plus fragile que la normale, mais beaucoup moins que dans les autres types de SED NV. Les ecchymoses faciles sont courantes mais variables. La cicatrisation des plaies peut être altérée et responsable de cicatrices légèrement atrophiques, plus larges que

la plaie d'origine et / ou enfoncées sous la surface de la peau environnante. Un délai de cicatrisation plus long est fréquent. Encore une fois, les troubles de cicatrisation dans le SEDh sont beaucoup moins sévères que dans les autres types de SED NV. Ces troubles peuvent être exacerbés par l'utilisation de stéroïdes locaux ou systémiques (95).

Des vergetures horizontales cutanées apparaissent souvent pendant les poussées de croissance à l'adolescence, généralement entre 11 et 13 ans et ne sont pas nécessairement associées à une prise de poids rapide (2). Cependant, ceci peut également être observé chez des adolescents sans trouble du tissu conjonctif sous-jacent (2).

7.4 Autres SED

7.4.1 SED dermatosparaxis

Les patients avec un SED dermatosparaxis présentent une fragilité cutanée extrême avec déchirure de la peau, soit à la naissance, soit au cours des premières années de la vie (96). De plus, la peau est relâchée avec des plis redondants, en particulier dans le cou et autour des poignets et des chevilles. Les caractéristiques cutanées fréquentes, outre la fragilité de la peau et l'hyperextensibilité, comprennent une texture de la peau douce et pâteuse, une augmentation des rides palmaires et des cicatrices atrophiques (96). Ces patients présentent par ailleurs volontiers une hernie ombilicale à la naissance. Les ecchymoses faciles sont fréquentes et souvent très sévères avec la formation de volumineux hématomes sous-cutanés (96).

7.4.2 SED parodontique

Le spectre des manifestations cutanées comprend l'hyperextensibilité cutanée, des ecchymoses faciles, une cicatrisation lente des plaies, la formation de cicatrices dystrophiques, une décoloration pré-tibiale noirâtre très évocatrice (97). La microscopie électronique de la peau prélevée dans la région pré-tibiale met en évidence une diminution de la teneur en collagène, une variation anormale du diamètre des fibrilles de collagène et certaines fibres de forme anormale suggérant un mauvais assemblage du collagène. Mais aucune altération évidente des fibres d'élastine n'a été observée. A noter une hétérogénéité phénotypique (97).

7.4.3 SEDmc

Dans les SEDmc et les SEDcl, le phénotype retrouve une grande prédominance des hématomes. Dans les SEDcl, les hématomes sont principalement spontanés et sous-cutanés, alors que dans les SEDmc, ils surviennent principalement après un traumatisme mineur et touchent également d'autres sites que les tissus sous-cutanés (par exemple, le cuir chevelu, la colonne vertébrale et le fessier) (98). De plus, ces hématomes sont différents des ecchymoses faciles rapportées couramment dans les SED NV et des volumineux hématomes dans les SEDcl, car ils peuvent être de nature grave et nécessiter parfois une intervention chirurgicale et une transfusion sanguine (98).

7.5 Prise en charge

La prise en charge des atteintes cutanées repose sur les recommandations suivantes :

- Eviter les situations de traumatisme et les sports de contact / pivot / collectifs (22)
- Mise en place de protections en mousses (protège-tibias sur mesure,..) et de bandages, de casque et mesures de prévention des traumatismes cutanés dans l'environnement des enfants, qui sont particulièrement exposés aux blessures au cours de la petite enfance (chutes,...) (22)
- Sutures cutanées sans tension en cas de plaies : fils non résorbables en double plan dermique et laissés en place deux fois plus longtemps qu'habituellement pour éviter une réouverture de cicatrice, utilisation des adhésifs pour aider à la cicatrisation mais devant être soigneusement retiré. Il est conseillé de faire des points plus nombreux et rapprochés et consolidés par l'utilisation de stéri-strips, afin d'éviter que les sutures ne lâchent et que la peau se déchire. Les agrafes et la colle ne sont pas recommandées. La peau adjacente à la suture peut être fixée avec un bandage. Un IDE retirera les fils progressivement (un point sur deux) et surveillera la cicatrisation. Ces recommandations sont obligatoires pour les SEDcs et les formes rares de SED NV avec fragilité cutanée marquée. Dans les types hypermobiles, ces recommandations seront à adapter en fonction des antécédents de mauvaise cicatrisation (4).
- Certains auteurs suggèrent de proposer de l'acide ascorbique (2g/j chez l'adulte) qui pourrait réduire les ecchymoses, mais cela n'affecte pas le tableau clinique de base (22). L'acide ascorbique joue en effet un rôle dans la maturation du collagène.
- La chirurgie peut être difficile en raison de la fragilité des tissus et le risque de récurrence, de hernie par exemple. La vasopressine désamino-delta-D-arginine (DDAVP), bien que le saignement soit lié à la fragilité des tissus et des capillaires plutôt qu'à une anomalie des protéines de la coagulation, peut être bénéfique en cas d'ecchymose, d'épistaxis ou avant des procédures telles que les extractions dentaires (22). Cependant, il n'y a pas d'étude contrôlée, il s'agit donc d'un avis d'expert.
- Évitez les expositions excessives au soleil afin de réduire le risque de vieillissement cutané prématuré (22)
- Discuter une éventuelle chirurgie esthétique pour l'ablation des pseudotumeurs molluscoïdes en cas de préjudice esthétique avec important retentissement psychologique (22)

Synthèse

Prise en charge des atteintes cutanées et cicatrisation

Les atteintes cutanées (variables selon le type de SED NV) se manifestent par une peau hyperextensible, fragile, des ecchymoses / hématomes, des vergetures, des cicatrices atrophiques, des pseudotumeurs molluscoïdes, une cicatrisation longue et souvent compliquée.

La peau dans le SEDh est moins anormale que dans les autres types de SED NV.

Lorsque la fragilité cutanée est significative, certaines recommandations doivent être suivies : prévention des situations à risque d'hématomes ou de plaies, port de protections cutanées, sutures sans tension, avec du fils non résorbable, laissé en place plus longtemps (15 jours) et retirés progressivement (1 point sur 2).

Autres prises en charge des SED NV, par spécialité

Tableau 10 Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Weinberg 1999 USA Joint surgery in Ehlers-Danlos patients: results of a survey	Décrire les résultats de la prise en charge chirurgicale des SED	Etude de cohorte Niveau 2 Grade B	44 patients avec SED	Prise en charge chirurgicale	Chirurgie épaule, coude, genou, cheville ; indications : douleur, instabilité, mouvements limités	Traitement chirurgical des symptômes du SED
Castori 2011 Italie	Décrire la présentation clinique des SEDhs	Etude de cohorte Niveau 2 Grade B	50 patients avec SEDh	Examen physique et clinique	Luxations, entorses ; rupture de tendons, tendinopathie ;	Prise en charge de luxations, entorses et tendinopathies

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Symptom and joint mobility progression in the joint hypermobility syndrome (Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type).						
Larson 2015 USA Ehlers-Danlos Syndrome: Arthroscopic Management for Extreme Soft-Tissue Hip Instability.	Décrire la prise en charge par arthroscopie des instabilités de la hanche	Etude rétrospective Niveau 4 Grade C	16 patients avec SEDh	Arthroscopie	Indications : douleur, instabilité ; dysplasie acétabulaire ; reprise chirurgicale possible pour délabrement du labrum ; capsulotomie ; plicature capsulaire arthroscopique	Arthroscopie pour instabilité de hanche faisable
Vavken 2016 USA Open inferior capsular shift for multidirectional shoulder instability in adolescents with generalized ligamentous hyperlaxity or Ehlers-Danlos syndrome.	Décrire les résultats de déplacement chirurgical de la capsule inférieure pour instabilité multidirectionnelle de l'épaule	Série de cas Niveau 4 Grade C	15 adolescents avec hyperlaxité ligamentaire ou SED	Déplacement capsulaire selon la technique de Neer et Foster	Chirurgie uni ou bilatérale ; stabilisation de la patella ; arthroscopies de hanche, stabilisation du tendon fibulaire ; reprise du sport ; pas de récurrence de luxation ou d'instabilité pour 47% des patients ;	Chirurgie de l'épaule avec absence de récurrence dans la moitié des cas
Morlino 2017 Italie Refining patterns of joint hypermobility, habitus, and orthopedic traits in joint hypermobility	Décrire les manifestations cliniques du SEDh	Etude rétrospective Niveau 4 Grade C	124 patients avec SED dans la cohorte de training, 65 dans la cohorte de validation	Examen clinique	Luxations, entorse, tendinopathie, bursite ; rupture ligamentaire ; douleur chronique ; hypercyphose, hyperlordose ; genu valgum ; hallux valgus	Indications au traitement de type luxations, entorse et rupture ligamentaire

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
syndrome and Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type.						
Nourrissat 2018 France Diagnosis of Ehlers-Danlos syndrome after a first shoulder dislocation.	Décrire les symptômes cliniques de SED lors de la 1 ^{ère} luxation de l'épaule	Etude rétrospective Niveau 4 Grade C	27 patients avec SED et instabilité de l'épaule	Examen clinique	Instabilité de l'épaule souvent bilatérale ; douleur de l'épaule	La 1 ^{ère} luxation de l'épaule doit faire pratiquer un bilan global plutôt qu'une chirurgie d'emblée

Tableau 11 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Henderson 2017 UK Neurological and spinal manifestations of	Décrire les manifestations neurologiques et vertébrales des SED	Non	Non	Patients avec SED	Cyphose segmentaire ; prise en charge initiale avec du matériel et de la kinésithérapie ; fusion et stabilisation chirurgicales en cas d'échec ;	Prise en charge conservative initiale puis chirurgicale si nécessaire

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Ehlers-Danlos syndromes.						
Ericson 2017 USA Orthopaedic management of the Ehlers-Danlos syndromes.	Décrire la prise en charge orthopédique des SED	Non	Non	Patients avec SED	Prise en charge chirurgicale à discuter ; échec du traitement chirurgical plus élevé en cas de réparation ligamentaire ; traitement chirurgical obligatoire de l'instabilité craniocervicale et de la malformation de Chiari ; discectomie et fusion vertébrale ; approche mini-invasive ; stabilisation de l'épaule par la méthode de Neer en cas d'échec du traitement conservateur ; chirurgie de la coiffe des rotateurs en cas de déchirure complète ; chirurgie en cas d'épicondylite résistante au traitement médical ; chirurgie du poignet ; instabilité du pisiforme ; chirurgie du pouce ; tendinopathies, arthroscopie en cas de luxation de hanche réfractaire au traitement médical ; chirurgie de la sacro-iliaque rare ; genou ; orthèses et kinésithérapie pour les instabilités de la cheville et du pied	prise en charge chirurgicale secondaire à un échec de la prise en charge médicale ; de préférence mini-invasive

8.1 En orthopédie

8.1.1 *Prise en charge médicale*

Orientation diagnostique et examen clinique :

Le diagnostic est évoqué chez des patients hyperlaxes présentant des douleurs articulaires inexpliquées. L'interrogatoire recherche des antécédents personnels de passages fréquents aux urgences pour entorse ou (sub)luxation, qui n'est pas toujours objectivée lors de l'examen médical (réduction spontanée ou par le malade ou son entourage avant l'arrivée aux urgences), avec douleurs résiduelles au décours. L'examen clinique oriente vers des arthralgies assez typiques, survenant sans notion de traumatisme ou après un épisode traumatique minime. La (sub)luxation ou l'entorse peuvent initialement ne pas être douloureux, mais le plus souvent elles déclenchent des douleurs aiguës qui persistent pendant plusieurs jours voire plusieurs semaines. La multiplication de ces événements articulaires conduit souvent à des douleurs fluctuantes, souvent intenses et progressivement chroniques. Au niveau des genoux, des poignets, des épaules et des hanches, on note très souvent des ressauts et des douleurs mal systématisées (99–102).

Prise en charge médicale :

Le traitement est avant tout médical et toute chirurgie devra essayer au maximum de respecter les surfaces articulaires. L'immobilisation ne doit pas être trop longue pour éviter les troubles proprioceptifs et les fontes musculaires majeures. Une rééducation en ville ou en centre de rééducation spécialisé dans la prise en charge des SED NV peut être proposée selon les cas.

Prise en charge médicale pour chaque organe tous types de SED NV confondus :

Syndrome du défilé thoracique

Les symptômes du défilé thoracique sont fréquents chez les patients avec un SED NV (103). Le défilé thoracique est l'espace où les nerfs et les vaisseaux sanguins passent de la région du cou / thorax, aux bras. Les nerfs de cette zone peuvent être comprimés par des muscles mineurs du scalène antérieur et du pectoral, ainsi que par la 1^{ère} côte (103). Il peut également s'agir d'une bride fibreuse tendue entre la 1^{ère} côte et l'apophyse transverse de C7, voire d'une méga apophyse transverse, à l'origine d'un rétrécissement du défilé thoraco brachial. Ils sont également sujets à des tensions dues à une subluxation inférieure de l'épaule (103). La compression et / ou la tension nerveuse dans cette zone provoquent des symptômes localisés là où les nerfs se terminent et non là où ils sont pincés ou tirés. Il en résulte une douleur vague aux mains et aux bras qui, malheureusement, se chevauche avec les autres zones douloureuses chez les patients présentant des articulations laxes (103). La thérapie physique est essentielle pour soulager ces symptômes. Les injections de Botox dans les muscles mineurs antérieurs du scalène ou du pectoral peuvent aussi apporter un soulagement considérable (103).

Épaule

L'instabilité de l'épaule est un problème très courant chez les patients avec un SED NV, mais heureusement, elle répond bien à la thérapie physique chez la plupart des patients (103). Le but de la thérapie est d'augmenter le tonus au repos des muscles de la coiffe des rotateurs, sans surcharger le deltoïde, ce qui peut provoquer une bursite. Les radiographies et l'IRM sont généralement normales.

Coude

L'épicondylite humérale latérale et médiale est fréquente chez les patients avec un SED NV. Le syndrome du tunnel radial est également très fréquent chez ces patients (103). Ces problèmes sont souvent résolus spontanément, par thérapie physique. D'autres modalités thérapeutiques, comme les injections de plasma riche en plaquettes (PRP) pourraient à l'avenir montrer leur intérêt dans cette indication. (104).

Poignet

La douleur au poignet est une plainte fréquente chez les patients avec un SED NV. Ils ont tendance à avoir des chevilles, des genoux et des hanches instables et tombent souvent sur leurs mains tendues. Ce traumatisme au poignet peut transformer des articulations hyperlaxes en tableau douloureux (103). La thérapie physique et l'exercice des mains aggravent souvent ce type de douleur au poignet. Une immobilisation transitoire et le port d'orthèses souples permet de soulager les douleurs.

Doigts

L'hyperextension des articulations inter-phalangiennes proximales des doigts est fréquente chez les patients avec un SED NV. Cela peut être entièrement asymptomatique (103). Si cela est douloureux, ou si les doigts restent coincés ou verrouillés à cause de cela, les gantelets compressifs et les attelles en huit sont très utiles.

Rachis

La prise en charge des scolioses est multidisciplinaire nécessitant la confection de corsets ou la réalisation d'une chirurgie pour réduire les déformations. Des séances de kinésithérapie sont nécessaires pour rééduquer avant et après traitement. Les arthrodèses sont indiquées en cas d'instabilité (cervicale, thoracique ou lombaire). Les complications à type de syndrome de la queue de cheval ou de syndrome de luxation C1-C2 sont rares mais possibles dans certains types de SED NV rares. Les prothèses discales ne sont pas recommandées.

La spondylose lombaire est courante et la chirurgie de la colonne vertébrale sous forme de laminectomie ou de fusion n'est pas rare (103). Le syndrome de la queue de cheval est une préoccupation pour tout patient atteint de SED NV ou d'hypermobilité articulaire qui présente de graves douleurs au dos et des symptômes radiculaires, en particulier une faiblesse des jambes ou un engourdissement périméal, une incontinence ou un dysfonctionnement sexuel soudain (103).

Hanche

La douleur de hanche est fréquente chez les patients avec un SED NV. Les douleurs latérales de hanche peuvent résulter de la subluxation de la bande iliotibiale en regard du grand trochanter. Cela produit souvent une sensation de claquement/ressaut douloureux et audible

(que le patient interprète souvent faussement comme une luxation de la hanche). Cela peut conduire à une bursite trochantérienne (103). Une échographie permet de poser le diagnostic en montrant la bursite et/ou l'épaississement du fascia lata. L'instabilité articulaire sacro-iliaque (SI) est très fréquente chez ces patients et se présente sous la forme d'une douleur au bas du dos et au bassin (103). Cela répond souvent bien à la thérapie physique, si le diagnostic est posé. Une prolothérapie est parfois proposée mais reste controversée. Des orthèses pour stabiliser l'articulation SI peuvent être utiles en cas de douleurs épisodiques. La douleur de hanche peut aussi être d'origine radiculaire due à une discopathie L4 – L5. Si les radiographies et / ou l'IRM de la hanche sont normales, la douleur est probablement une douleur projetée du rachis lombaire (103). IL faut aussi savoir évoquer le diagnostic de syndrome du Piriforme, qui répond généralement à une thérapie physique (103).

Genou

L'instabilité du genou est fréquente chez les patients avec un SED NV, en particulier la subluxation ou la luxation de la rotule (103). Cela répond généralement à la thérapie physique et nécessite parfois une orthèse de genou. Cela peut éventuellement conduire à une arthrite fémoro-patellaire précoce. Cette hypermobilité du genou peut également entraîner une incidence beaucoup plus élevée de lésions méniscales et ligamentaire (103). Les explorations radiologiques rechercheront une dysplasie rotulienne. Un syndrome rotulien est par ailleurs très fréquent, en dehors de tout contexte de luxation.

Cheville

L'instabilité de la cheville est un problème fréquent chez les patients avec un SED NV. La cheville a tendance à céder sur terrain accidenté, provoquant souvent des chutes. Les entorses sont fréquentes et aggravent l'instabilité chronique, tout comme dans la population générale, une articulation ayant subi une entorse sera plus sujette à en refaire. Les orthèses de cheville fonctionnent assez bien chez de nombreux patients (103). La thérapie physique (travail proprioceptif et renforcement musculaire) et les orthèses sont les piliers du traitement médical. Les douleurs résiduelles sur ce terrain sont habituellement très lentement régressives, et imposent d'éliminer une complication, articulaire ou tendineuse, de l'entorse.

Pied

Les déformations en hallux valgus sont est courants courante, souvent associée à un pied plat valgus, En l'absence de douleur, il est recommandé de ne pas intervenir chirurgicalement. Les métatarsalgies sont également courantes (103). Les injections de stéroïdes peuvent être tentées, mais comportent un risque local d'effets secondaires. Des orthèses plantaires soutenant la voûte plantaire associées à un coin supinateur postérieur peuvent aussi être prescrites, combinées à un chaussage stabilisant la cheville (103).

Nerfs et muscles

Les SEDhs ne sont pas associés à des neuropathies, ni myopathies primitives mais les patients présentent souvent des lésions nerveuses secondaires à un traumatisme ou à coincement (103). La chirurgie décompressive des nerfs périphériques est efficace si le diagnostic est correct ce qui est plus facile si les symptômes sont localisés. Plus souvent, les douleurs sont multiples ou diffuses sans que les tests complémentaires (EMG, biopsie, radiologie musculaire) permettent d'établir clairement une étiologie (103). Pour éviter l'utilisation excessive de ressources l'indication de ces examens spécialisés doit être réalisée

par des spécialistes (neurologues, neuropédiatres, chirurgiens orthopédiques, neuro-rééducateurs) après examen neurologique détaillé (103). Pour les nerfs superficiels, le test anesthésique aide à poser le diagnostic. Il peut être combiné à une infiltration de corticoïdes retard dans le cadre du traitement d'un syndrome canalaire.

8.1.2 Prise en charge chirurgicale

8.1.2.1 Particularités des SED NV

La chirurgie orthopédique est paradoxalement associée à une aggravation de la douleur chez SEDh; des observations anecdotiques suggèrent un faible taux de réussite de la chirurgie abdominale dans les troubles fonctionnels. Bien que la fragilité des tissus mous ne soit pas sévère chez SEDh, la cicatrisation tardive de la plaie, avec l'élargissement subséquent de la suture, la déhiscence de la suture et les hernies post-chirurgicales sont des complications possibles (105).

Chaque indication chirurgicale chez les patients avec un SED NV doit être discutée en consultation pluridisciplinaire. La principale plainte exprimée par le patient est la douleur, que la chirurgie orthopédique peut très rarement traiter. Le recours à une prise en charge chirurgicale est discuté en cas d'échec de la MPR ou lorsque les traitements antalgiques, proprioceptifs et les traitements permettant d'améliorer la stabilisation articulaire par contention sont arrivés au bout de leurs possibilités ou lorsque l'ensemble des traitements orthétiques a échoué.

La rééducation postopératoire repose sur un travail proprioceptif précoce et une reprise rapide d'une activité physique (éviter le déconditionnement).

Options de traitement chirurgical pour les patients avec un SED NV (tous types confondus) :

Pour les patients avec un SED NV, la décision de recommander une chirurgie orthopédique doit être soigneusement examinée, idéalement en collaboration étroite entre le patient, le médecin spécialiste des troubles musculo-squelettiques, le chirurgien orthopédique et l'équipe multidisciplinaire (103). La chirurgie est une option pour un certain nombre d'affections spécifiques des SED, mais il y a très peu de documentation dans la littérature chirurgicale pour soutenir cette approche.

Le taux d'échec d'intervention chirurgicale est élevé chez les SED NV, en particulier dans les cas de réparation de ligaments, mais une autre cause d'échec résulte d'erreurs d'hypothèses fondamentales commises pendant le processus de diagnostic (si la cause de la douleur était autre que ce qui a été opéré) (103). Cela est particulièrement vrai pour les membres supérieurs. Malgré cela, les SED NV ont de multiples problèmes pour lesquels la chirurgie peut être la seule option raisonnable, si le diagnostic est posé correctement. La chirurgie des membres supérieurs ne se complique pas de problèmes importants de cicatrisation ou de saignement des plaies. Les cicatrices ont tendance à être plus larges, il est donc conseillé de pratiquer de petites incisions (103).

Les procédures de stabilisation des articulations chez les patients avec un SED NV ont un taux plus élevé de récurrence d'instabilité, mais il est plus faible pour les articulations ne portant

pas de poids, telles que le poignet et le pouce. Les membres inférieurs sont plus à risque (103).

8.1.2.2 Techniques préconisées

De façon générale, il est impératif d'éviter au maximum des chirurgies arthro-gènes et de réaliser préférentiellement une chirurgie des parties molles. Une chirurgie mini-invasive est préconisée. On peut discuter les arthrodèses dont il est difficile d'évaluer le retentissement fonctionnel. Il est fortement recommandé de ne pas utiliser d'implants glénoïdiens en cas de technique de type Bankart (risque de lésions chondrales et d'arthrose à long terme). On peut proposer des gestes à type de capsuloplastie (plicature inférieure de Neer permettant de faire des gestes moins invasifs que la butée mais avec peut-être moins d'efficacité) (50,103,106,107).

Dans certains cas de luxation congénitale de hanches, une chirurgie orthopédique de stabilisation des hanches (capsulorrhaphie, ostéotomie iliaque +/- fémorale) peut être proposée.

Techniques préconisées par organes SED NV

Rachis cervical

L'instabilité crania-cervicale et la malformation d'Arnold-Chiari peuvent nécessiter une intervention chirurgicale absolue (103). Une IRM verticale serait idéale pour l'évaluation de la colonne cervicale. La spondylose cervicale est fréquente et une discectomie et une fusion peuvent être nécessaires.

Épaule

Une intervention chirurgicale sous la forme d'un paletot capsulaire inférieur de Neer peut être extrêmement utile pour stabiliser l'épaule (108). En cas d'atteinte des épaules, l'utilisation de la technique de Trillat arthroscopique avec abaissement du sous-scapulaire et transfert du tendon conjoint devant le sous-muscle couplé à une capsuloplastie périglénoïdienne donne de bons résultats et est à privilégier. La multiplication des luxations peut aussi conduire à la réalisation d'une butée de type Latarjet.

Coude

Lorsque l'épicondylite humérale latérale et médiale et le syndrome du tunnel radial sont persistants et réfractaires aux autres modalités de traitement, la chirurgie peut être une option raisonnable (103). Le soutien de la littérature fait défaut (103).

Poignet

La stabilisation chirurgicale du poignet fonctionne relativement bien en cas d'instabilité de l'articulation radicaire, mi-carpienne et distale (103). Les fusions intercarpiennes jouent un rôle, mais peuvent créer un déséquilibre de charge et une perte de mouvement qui peuvent aussi être douloureux. L'instabilité douloureuse du pisiforme est courante et répond bien à la chirurgie. La compression du nerf médian proximal provoque une douleur intermittente du

poignet avec pronation douloureuse et peut être traitée avec succès par une intervention chirurgicale si le diagnostic est confirmé (103).

Pouce

Les problèmes de pouce sont presque universels chez les patients avec SED NV (103). Une articulation trapézo-métacarpienne (TM) du pouce non arthritique, douloureuse et instable peut être stabilisée chirurgicalement, avec un bon pronostic. Malheureusement, les radiographies ne sont pas en corrélation avec les symptômes (109), et les patients doivent être examinés avec soin par des spécialistes possédant une formation approfondie en surspécialité. L'instabilité d'hyperextension de l'articulation du pouce peut être traitée avec une stabilisation des tissus mous et / ou une ténodèse de l'extenseur du pouce, ou de manière plus fiable avec une arthroïdèse TM. Un ressaut douloureux au niveau de l'articulation interphalangienne du pouce est provoqué par une sésamoïdite et est traité par sésamoïdectomie (103).

Doigts

La chirurgie est une option si les attelles échouent (103), mais ce type de chirurgie est techniquement difficile et présente un taux d'échec plus élevé. Des tendinopathies pouvant survenir dans la population générale (110), peuvent également être présentes chez les patients avec un SED NV et bien réagir à la chirurgie si nécessaire et si le diagnostic est correct.

Rachis lombaire

Certaines situations peuvent nécessiter une intervention chirurgicale d'urgence pour prévenir la paralysie permanente et la perte du contrôle de la vessie / des intestins (103).

Hanche

Dans les cas récalcitrants, la chirurgie endoscopique peut apporter un soulagement considérable si le diagnostic est correct (111). Les lésions labiales sont beaucoup plus courantes chez les patients avec un SED NV, et une arthroscopie de la hanche visant à enlever ou réparer ce type de déchirure peut procurer un soulagement considérable de la douleur, bien que les preuves à long terme de cette procédure fassent défaut. Une intervention chirurgicale pour l'instabilité des articulations sacro-iliaques (SI) est rarement nécessaire, mais peut soulager immédiatement et définitivement la douleur (103).

Genou

La chirurgie peut être utilisée dans ces cas pour rétablir les relations anatomiques (103). Les progrès réalisés dans la conception des implants ont fait de la chirurgie une option plus viable pour l'arthrose fémoro-patellaire (103). Dans le cadre des luxations de rotules, les transpositions de la tubérosité tibiale antérieure (TTA) offrent de bons résultats. La reconstruction de la MPFL est préconisée dans les luxations récurrentes afin de restaurer les contraintes patellaires natives (112). Un rapport (113) détaille une nouvelle technique de reconstruction du ligament croisé antérieur (LCA) dans un SED NV utilisant une autogreffe complétée par un ligament synthétique avec un bon résultat sur le plan radiographique, clinique et fonctionnel(114).

Cheville

Un mauvais alignement de l'arrière-pied peut entraîner un déséquilibre qui exacerbe toute instabilité ou tout désalignement sous-jacent du genou, de la hanche ou du dos. La chirurgie de stabilisation de l'articulation médiotarsienne peut être utile (103).

En cas d'échec des traitements orthétiques, des gestes de ligamentoplastie peuvent être proposés, mais la qualité du transplant demeure au centre des préoccupations. L'utilisation des allogreffes tendineuses est prometteuse mais n'est pas encore validée sur de larges séries.

8.1.2.3 Complications et pronostic

La chirurgie orthopédique comporte des risques (récidive, saignement, troubles de la cicatrisation, infections postopératoires, développement d'adhérences et majoration des douleurs). Les complications sont fréquentes et les résultats fonctionnels limités mais permettent de réduire les douleurs et d'améliorer le pronostic fonctionnel. La cicatrisation osseuse se fait correctement mais avec un délai plus long. Dans le cadre d'une chirurgie ligamentaire, il faut évaluer la cicatrisation tissulaire des parties molles.

Complications détaillées par organes SED NV :

Rachis cervical

Rendre rigide un segment de la colonne vertébrale tend à augmenter la charge à chaque extrémité du site de fusion. Les techniques mini-invasives, le cas échéant, sont préférées. L'hypermobilité articulaire est une contre-indication relative pour les disques artificiels (103).

Défilé thoracique

La chirurgie peut être indiquée dans les cas récalcitrants, mais le détachement des muscles stabilisateurs chez les patients aux articulations lâches peut aussi aggraver leur état. Le syndrome du défilé thoracique (SDT) est un sujet complexe (115) et complique sérieusement la vie de nombreux patients atteints de SED NV.

Épaule

Les complications possibles incluent une instabilité récurrente et une raideur articulaire. Chez les patients aux épaules très lâches, cette procédure a un taux d'échec élevé et doit être abordée avec prudence. La coiffe des rotateurs et les déchirures labrales ne sont pas rares et sont plus fréquentes chez les patients présentant un mouvement excessif des articulations (103).

Coude

L'instabilité rotatoire postérolatérale du coude peut également être un problème chez les patients atteints d'hypermobilité articulaire et de SED NV (103).

Doigts

Ce type de chirurgie est techniquement difficile et présente un taux d'échec plus élevé (103).

Cheville

Les interventions sur les tissus mous autour de la cheville ont un taux d'échec élevé et les problèmes de plaies sont fréquents (103).

Envisager au maximum des traitements plus conservateurs comme alternative aux opérations non menaçantes pour la vie. Protéger la peau pendant une intervention chirurgicale, en veillant notamment à ce que la cicatrice ne s'étende pas en per opératoire (utilisation de points d'arrêt). Effectuer la fermeture de la peau sans tension excessive. Laisser les sutures plus longtemps que normalement recommandé (105).

Synthèse

Prise en charge en orthopédie

La multiplication ou la sévérité des événements articulaires (entorses et luxations) peut conduire à une indication chirurgicale. La principale plainte exprimée par le patient est la douleur, que la chirurgie orthopédique peut très rarement traiter. La décision chirurgicale est donc posée en cas d'échec de la MPR ou lorsque les traitements antalgiques et ceux permettant d'améliorer la stabilisation articulaire sont arrivés au bout de leurs possibilités. Chaque indication chirurgicale chez les patients avec un SED NV doit être si possible discutée en consultation pluridisciplinaire.

Cette chirurgie devra essayer de respecter les surfaces articulaires, et sera réalisée au mieux par un chirurgien expert de ces pathologies.

La rééducation postopératoire repose sur un travail proprioceptif précoce et une reprise rapide d'une activité physique (éviter la fonte musculaire et le déconditionnement). L'immobilisation ne doit pas être trop longue ; il est donc conseillé de pratiquer de petites incisions.

La chirurgie orthopédique comporte des risques : récurrence, saignement, troubles de la cicatrisation, infections postopératoires, développement d'adhérences et majoration des douleurs.

Ces considérations s'appliquent à tous les types de SED NV.

8.2 En ophtalmologie

Tableau 12 Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Kosho 2010 Japon A new Ehlers-Danlos syndrome with craniofacial characteristics, multiple congenital contractures, progressive joint and skin laxity, and multisystem fragility-related manifestations.	Décrire les manifestations cliniques dans un SED similaire au type cyphoscoliotique	Série de cas Niveau 4 Grade C	6 patients avec SED similaire au type cyphoscoliotique	NA	Fente palpébrale courte ; sclérotiques bleues ; microcornée ; hypermétropie ; myopie ; astigmatisme ; glaucome ; baisse du champ visuel ; strabisme ; décollement de rétine bilatéral ; pression intraoculaire augmentée	Baisse du champ visuel avec sclérotiques bleues, astigmatisme et myopie
Gharbiya 2012 Italie Ocular features in joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type: a clinical and in vivo confocal microscopy study	Décrire les manifestations oculaires dans le SEDh et le bilan ophtalmologique réalisé	Étude transversale Niveau 4 Grade C	22 patients avec SEDhs	Examen ophtalmologique complet et questionnaire OSDI	Pseudo-ptose ; syndrome sec de l'œil ; opacités du cristallin ; myopie pathologique ; segments antérieur et postérieur normaux ; cornée raide ; pas de kératocône ; examen à la lampe à fente ; mesure de la pression intraoculaire ; ophtalmoscopie indirecte ; test de Schirmer ; pachymétrie centrale ;	Syndrome sec d'œil et myopie Bilan comprenant un examen à la lampe à fente ; une ophtalmoscopie indirecte ; pachymétrie centrale ; et une microscopie confocale

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
					microscopie confocale ; topographie cornéenne ;	
<p>Villani 2013 Italie The cornea in classic type Ehlers-Danlos syndrome: macro- and microstructural changes.</p>	<p>Décrire les changements de la cornée et le bilan ophtalmologique dans les SEDcs</p>	<p>Etude de cohorte Niveau 2 Grade B</p>	<p>50 patients avec SEDc</p>	<p>Questionnaire OSDI, tomographie, microscopie confocale</p>	<p>Réduction de la quantité de larmes aqueuses ; pachymétrie de l'apex plus fine ; rayon antérieur de la cornée augmenté ; rayon postérieur de la cornée réduit ; rayon de courbure réduit ; pachymétrie du stroma plus fin ; densité antérieure et postérieure des kératocytes réduite ; examen à la fluorescéine ; test de Schirmer ; examen à lampe à fente</p>	<p>Atteinte de la cornée avec réduction de la quantité de larmes produite</p> <p>Bilan incluant un test de Schirmer et un examen à la fluorescéine</p>
<p>Burkitt 2013 UK Brittle cornea syndrome: recognition, molecular diagnosis and management.</p>	<p>Décrire les données phénotypiques et le bilan à réaliser chez les patients avec un Brittle cornea syndrome</p>	<p>Etude de cohorte Niveau 2 Grade B</p>	<p>22 familles avec un Brittle cornea syndrome, mutation ZNF469 ou PRDM5</p>	<p>NA</p>	<p>Cornée fine avec ou sans rupture ; épaisseur centrale de la cornée <400µ ; énucléation ou cicatrice cornéenne résultant d'une ancienne rupture ; perte progressive de l'épaisseur du stroma cornéen ; sclérotiques bleues ; kératocône d'apparition progressive et précoce et/ou kératoglobe ; myopie importante avec longueur axiale légèrement augmentée ; détachement rétinien ; glaucome</p>	<p>Atteinte de la cornée avec myopie</p> <p>Bilan comprenant une OCT et une pachymétrie</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
					secondaire ; mesure de l'épaisseur de la cornée avec OCT et pachymétrie	
Colombi 2017 Italie Spectrum of mucocutaneous, ocular and facial features and delineation of novel presentations in 62 classical Ehlers-Danlos syndrome patients.	Décrire les nouveaux phénotypes de SEDc	Etude de cohorte Niveau 2 Grade B	62 patients avec SEDc	Examen clinique complet	Epicanthus ; ptosis ; yeux profonds ; ride intra-orbitaire ; blépharochalasis ; ectropion ; télécanthus	Présentation ophtalmologique particulière avec SEDc

Tableau 13 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Meester 2017 Belgique Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome	Comparer les manifestations cliniques entre SED, syndrome de Loeys-Dietz et syndrome de Marfan	Non	NA	NA	Epicanthus dans les SEDcs ; yeux proéminents ; sclérotiques bleues ; troubles de la réfraction ; cornée fine ; kératocône et kératoglobe d'apparition progressive ; cicatrice oculaire ; énucléation ; perte progressive de la profondeur du stroma cornéen ; myopie importante ; décollement de rétine	Atteintes oculaires majoritairement observées dans le Brittle cornea syndrome

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Bowen 2017 UK Ehlers-Danlos syndrome, classical type.	Décrire les critères diagnostiques du SEDc	Non	Articles décrivant le mécanisme, la description clinique, la prise en charge, les diagnostics différentiels	Patients avec SEDc	Changements micro- et macro-structuraux ; cornée fine, raide et transparente ; paupières souples ; épicanthus	Atteintes de la cornée avec paupières souples

8.2.1 Prise en charge médico-chirurgicale

Orientation diagnostique et examen clinique :

Les atteintes ophtalmologiques des SED NV varient selon le type de SED NV. Elles sont sévères dans le Brittle Cornea syndrome et dans certains types cyphoscoliotiques. A l'examen clinique, il est utile de rechercher des atteintes cornéennes de structure (amincissement cornéen avec ou sans ruptures cornéennes, kératite, microcornée, modifications des rayons de courbure cornéens antérieur et postérieur/astigmatisme, un kératocône, un kératoglobe), une atteinte de la surface oculaire (syndrome sec avec short BUT), des taches sclérales bleutées, une myopie forte, un décollement de rétine. Un bilan orthoptique permet de rechercher une insuffisance de convergence.

Les critères cliniques du SEDc n'incluent pas l'atteinte oculaire (116). Cependant, les patients présentant un SEDc présentent des particularités cornéennes morphologiques et ultrastructurales qui peuvent nécessiter une surveillance accrue. La cornée, riche en collagène V, semble être un tissu cible de la maladie (116).

Dans le SED hypermobile :

Le phénotype oculaire SEDh comprend principalement une xérophtalmie, une myopie pathologique, des anomalies du corps vitré et des opacités mineures du cristallin. Une étude plus récente a conclu que les caractéristiques suivantes : xérophtalmie, courbure cornéenne accrue sans fragilité oculaire, opacités asymptomatiques du cristallin et incidence élevée de myopie pathologique étaient associées aux SEDh (117).

Dans le SED cyphoscoliotique

Les examens ophtalmologiques ont montré chez certains patients une diminution bilatérale de l'acuité visuelle, une myopie et un astigmatisme, ainsi qu'une pression intra-oculaire (PIO) élevée accompagnée d'une minime altération du champ visuel répondant au traitement (118).

Dans le Brittle cornea syndrome

Le phénotype oculaire est le suivant (119) :

- Cornée mince, avec ou sans rupture (épaisseur cornéenne centrale souvent <400 µm) avec perte progressive de la profondeur du stroma cornéen, en particulier dans la cornée centrale, kératite, il en résulte un risque d'énucléation.
- Kératocône et / ou kératoglobe progressif précoce, taches sclérales bleutées
- Myopie forte, avec une augmentation normale ou modérée de la longueur axiale
- Décollement de la rétine.
- Le risque vient de la finesse de la cornée qui peut se rompre sous un choc modéré.
- Les sports violents sont contre-indiqués

Prise en charge médico-chirurgicale

Un questionnaire de 12 questions a été conçu pour permettre une évaluation rapide des symptômes d'irritation oculaire et de leur impact sur le fonctionnement de la vision. Le score

(Indice de maladie de la surface oculaire) OSDI fournit une mesure validée et fiable de la sévérité des symptômes de la sécheresse oculaire (116).

La pachymétrie centrale, examen en microscopie confocale, vidéo-topographie cornéenne, sont nécessaires selon les données de l'examen clinique. Le traitement proposé peut être chirurgical avec possibilité de mise en place d'un implant permettant la correction des troubles sévères du champ visuel (22,116–121).

Un examen ophtalmologique complet. Le bilan ophtalmologique comprend une évaluation de la réfraction, une évaluation de l'acuité visuelle corrigée, (le diamètre de la cornée peut être obtenu à l'aide d'un auto-réfracteur (116), un examen biomicroscopique, une mesure de la rupture du film lacrymal temps (BUT) et/ou et un test de Schirmer, évaluation de la coloration cornéenne à la fluorescéine, mesure de la pression intra-oculaire (PIO), un fond d'œil et un OCT. Un bilan orthoptique est nécessaire. Des examens complémentaires (pachymétrie centrale, examen à la microscopie confocale, topographie cornéenne, champ visuel) peuvent être nécessaires selon les données de l'examen clinique (116).

Les particularités de prise en charge des troubles ophtalmologiques selon le type de SED

SED hypermobile

En pratique clinique, une étude ophtalmologique complète, comprenant les tests TUT et Schirmer I, permet de traiter certaines caractéristiques de manière appropriée, telles que la xérophtalmie et la myopie pathologique, communes dans les SEDh. En outre, une évaluation ophtalmologique peut être utile pour reconnaître des patients présentant des phénotypes plus légers sur la base de modifications oculaires mineures (par exemple, augmentation du pouvoir de réfraction de la cornée et des opacités cristalliniennes). Par conséquent, la consultation ophtalmologique avec bilan orthoptique et une pachymétrie doivent être programmés non seulement chez les patients SEDh après l'établissement du diagnostic, mais également chez tous les individus suspectés d'un trouble du tissu conjonctif héréditaire afin de mieux définir le diagnostic (117).

SED classique et classic like

À l'heure actuelle, on sait peu de choses sur les modifications macroscopiques et microstructurales de la cornée chez des patients présentant un SEDc. A priori, les seules manifestations découvertes au niveau de la cornée dans les SEDc sont l'amincissement cornéen retrouvé dans 16 yeux de 8 sujets de trois familles différentes (122). Les patients avec un SEDc ont confirmé des cornées plus fines qui présentaient également une irrégularité accrue de la surface cornéenne. Les modifications de la courbure cornéenne n'ont toutefois pas entraîné une augmentation de la réfraction (116). Les patients présentant un SEDc présentent de nombreux changements cornéens morphologiques et ultra-structuraux qui devraient être pris en compte dans l'optimisation de leur traitement clinique (116).

Brittle cornea syndrome

Étant donné le risque élevé de mauvais résultats visuels après une rupture de la cornée, la reconnaissance de ce trouble avant l'apparition de la rupture est une étape cruciale pour la préservation de la fonction et de la qualité de vie des patients affectés (119).

- Assurer un suivi continu en ophtalmologie
- Conseils en matière d'éducation et de mode de vie : patient, famille, école et autres soignants
- Lunettes de protection en polycarbonate (les activités pour lesquelles le mandat est obligatoire peuvent dépendre de l'historique et du degré d'amincissement de la cornée)
- Contre-indication des sports violents
- Topographie cornéenne

La prévention de la rupture oculaire constitue le principal défi de la gestion des BCS. Elle repose sur un diagnostic précoce pour permettre l'adoption de mesures ciblées visant à prévenir les traumatismes oculaires. Une approche multidisciplinaire est nécessaire, offrant à la fois des lunettes de protection en polycarbonate et une éducation appropriée sur ces mesures ainsi que sur d'autres mesures de style de vie pour les personnes affectées, leurs parents, les autres éducateurs et le personnel de l'école. Pour les patients BCS qui ont une cornée très fine ou un membre de leur famille affecté qui a subi une rupture de la cornée, le port continu de ces lunettes doit être recommandé, étant donné les multiples cas de traumatisme oculaire perforant identifiés après les impacts mineurs. Pour les patients présentant un degré d'épaisseur cornéenne centrale réduite, le port de lunettes de protection doit être recommandé pour les activités actives, mais la question de savoir si l'utilisation continue est nécessaire pour ces patients est moins claire (119).

Optimiser la fonction visuelle

L'acuité visuelle peut être affectée dès le plus jeune âge par le kératocône, le kératoglobe et une myopie forte. La correction de l'astigmatisme irrégulier causé par le kératocône et le kératoglobe est d'une efficacité limitée. De plus, l'utilisation de lentilles cornéennes est souvent contre-indiquée par l'amincissement extrême de la cornée (119). Maximiser le potentiel visuel dans le BCS est particulièrement important compte tenu de la forte proportion de patients présentant une perte combinée de la vision et de l'audition (119).

La surveillance clinique des patients BCS pour la progression du phénotype oculaire est justifiée. Une complication du kératoglobe ou du kératoglobe progressive peut survenir avant la rupture oculaire et une topographie cornéenne en série peut détecter un amincissement progressif. Toute preuve de progression constituerait une indication forte de la prescription de lunettes de protection, si elles ne sont pas déjà utilisées (119). Chez au moins un patient atteint de BCS, une lentille cornéenne sclérale portée sous des lunettes de protection a été envisagée pour la correction réfractive du kératocône, bien que l'analyse risques-avantages d'une telle intervention diffère d'un individu à l'autre. L'épikératoplastie a été préconisée dans les cas avancés d'amincissement de la cornée en prévision de la rupture de la cornée (119). Il s'agit d'une greffe cornéenne d'épaisseur partielle qui vise à augmenter l'épaisseur d'un limbe à l'autre et à permettre ultérieurement une transplantation cornéenne de pleine épaisseur (119). Cette technique vise à tenir compte de la fragilité du lit du receveur et de la disparité entre l'épaisseur du tissu du donneur et du receveur, en préservant l'intégrité du globe et en améliorant la vision. Des options chirurgicales supplémentaires pour un amincissement extrême de la cornée comprennent la greffe cornéo-sclérale, qui n'améliorera

pas la vision mais renforcera la cornée périphérique (119). La réticulation au collagène s'est révélée efficace dans le traitement du kératocône progressif chez l'enfant et l'adulte. Cette technique implique l'application de riboflavine (vitamine B2) et de rayons ultraviolets de grande longueur d'onde (370 nm) pour induire des réactions chimiques dans le stroma cornéen, entraînant la formation de liaisons covalentes entre les molécules de collagène, les fibres et les microfibrilles, renforçant ainsi la cornée. Un cross linking a récemment été réalisée pour stabiliser la cornée chez un enfant atteint de BCS, avec des résultats préliminaires encourageants (119). La vision s'est améliorée de 0,05 à 0,16p en une semaine et aucune complication n'est apparue un mois après la procédure. Un enfant présentant de graves manifestations cornéennes du syndrome de tortuosité artérielle (STA) a également été traité avec succès de la même manière: un an après la procédure, une courbure cornéenne réduite et une amélioration soutenue de l'acuité visuelle ont été observées (119).

La prise en charge de la rupture de la cornée dans BCS est difficile. Lorsque la réparation primaire a été tentée, des cicatrices étendues ont souvent compliqué l'intervention ou les suites de l'intervention. Lorsque la réparation primaire est impossible ou échoue, les personnes concernées nécessitent généralement une éviscération. Une transplantation cornéenne destinée à traiter des cicatrices étendues après une rupture antérieure a été rapportée dans le système de greffe, mais des complications et des considérations spécifiques ont été identifiées (119). L'efficacité de la greffe de cornée dans le cadre d'un lit receveur aminci de manière diffuse est limitée.

8.2.2 Prise en charge paramédicale

Les troubles de la réfraction et de l'accommodation objectivés à l'examen clinique et au bilan orthoptique sont, selon leur importance, traités par orthoptie. En cas de résultats non satisfaisants obtenus après les séances d'orthoptie une prise en charge chirurgicale pourra être proposée en fonctions des troubles.

Les troubles de repérage visuo-spatiaux avec mise en place de prismes sont souvent rapportés par les patients.

Suivi des patients

Il n'existe pas de recommandation sur le calendrier de suivi des atteintes ophtalmologiques. Il est néanmoins préconisé un bilan initial précoce et un suivi régulier avec réalisation d'un champ visuel et d'une topographie cornéenne, un examen à la lampe à fente pouvant être complété par un fond d'œil et un BUT.

Synthèse

Prise en charge en ophtalmologie

Les atteintes ophtalmologiques des SED NV varient selon le type de SED NV. Elles sont sévères dans le Brittle Cornea syndrome et dans certains types cyphoscoliotiques : fragilité cornéennes, kératocône, kératoglobe, myopie forte, décollement de rétine, troubles de la convergence...

Un bilan ophtalmologique initial (pour dépister un risque ou un diagnostic différentiel) est recommandé dans tous les types de SED NV Certains troubles ophtalmologiques peuvent nécessiter un bilan et une prise en charge orthoptiques prescrits par l'ophtalmologue.

8.3 Au niveau ORL et odontologique

Tableau 14 Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
De r 2005 Belgique Generalized joint hypermobility and temporomandibular disorders: inherited connective tissue disease as a model with maximum expression.	Déterminer la relation entre le SEDh et les atteintes temporo-mandibulaires ; décrire le bilan à réaliser	Étude de cohorte Niveau 2 Grade B	60 patients avec SED dont 48 hypermobile,	Examen clinique	Arthralgie uni ou bilatérale de l'articulation temporo-mandibulaire ; douleur ou sensibilité des muscles masticateurs ; bruits articulaires ; limitation des mouvements mandibulaires ; luxation de l'articulation temporo-mandibulaire ; évaluation de l'articulation temporo-mandibulaire (qualité, ouverture) ; tester les ligaments capsulaires ; évaluation radiologique du condyle ;	Atteintes temporo-mandibulaires principalement de type arthralgie, douleur, limitation des mouvements et luxation Bilan incluant l'évaluation de l'articulation temporo-articulaire
Castori 2010 Italie Natural history and manifestations of the	Décrire les manifestations du SEDh et leur prise en charge	Etude de cohorte Niveau 2 Grade B	21 patients avec SED type hypermobile	Questionnaire, examen clinique et physique	Fragilité de la gencive ; saignement récidivant lors du brossage des dents ; caries récidivantes ; récessions gingivales ; parodontite ; luxation de l'articulation temporo-mandibulaire ;	Atteinte de l'articulation temporo-mandibulaire ; dysphonie avec

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome: a pilot study on 21 patients					dysphonie ; hypotonie et/ou trouble de la coordination des cordes vocales ; troubles de l'audition, pas d'appareillage ; fibroscopie ;	atteinte des cordes vocales Bilan nécessitant une fibroscopie

Tableau 15 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Kapferer 2017 Autriche Periodontal manifestations of Ehlers-Danlos syndromes: A systematic review.	Décrire les manifestations périodontales et le bilan périodontal dans les SED	Oui <u>Date</u> : 2017 <u>Base de données</u> : Pubmed, LIVIVO, CENTRAL <u>Mots-clés</u> : ehlers-danlos syndrome OR EDS OR joint hypermobility OR JHS OR BJHS AND periodontitis OR periodontal disease OR periodontium	Toutes les études sauf les études sur l'animal, les études de culture cellulaire et les revues de la littérature	Patients avec SED et manifestations périodontales évaluées cliniquement ou radiologiquement	Parodontite sévère précoce ; récession de la gencive ; fragilité tissulaire ; hyperplasie gingivale +/- dépôts fibrinoïdes ; gencive fine et translucide ; incisives mandibulaires avec racines aplasiques ou hypoplasiques ; hypodontie, microdontie, décoloration des dents ; évaluation de l'état dentaire ; orthopantomogramme ; implants dentaires ; évaluation du phénotype gingival	Atteintes de la gencive précoces : parodontite ; gencive fine ; décoloration des dents Bilan comprenant une évaluation de l'état dentaire
Mitakides, 2018, The effect of Ehlers-Danlos	Décrire les effets des SED sur la fonction des articulations	Non	Littérature concernant les articulations temporo-	Patients avec SED description des fonctions des articulations	Trouble temporo-mandibulaire (TMD) et douleur cranio-faciale ; maux de tête ; douleur unilatérale ou bilatérale à la TMJ ; faible capacité d'ouverture	Diverses manifestations buccales et mandibulaires associées aux SED.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
syndromes on TMJ function and craniofacial pain	temporo-mandibulaires et les douleurs cranio-faciales		mandibulaires chez les patients SED	temporo-mandibulaires	de la bouche ; cliquetis, crépitation et verrouillage ; collapsus pharyngé ;	Le TMD et la douleur cranio-faciale résultent d'un dysfonctionnement de la structure buccale et mandibulaire.

8.3.1 Manifestations ORL et odontologique des SED NV

A- Manifestations

Bien que les patients affectés se présentent généralement chez les médecins de soins primaires, les orthopédistes et les rhumatologues, certains symptômes de la tête et du cou (par exemple, dysphonie, dysphagie et / ou douleurs articulaires temporo-mandibulaires) peuvent amener le patient en consultation d'otorhinolaryngologie (123).

Troubles de l'audition

Chez les enfants atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos, la fréquence de la perte auditive semble plus élevée que dans la population pédiatrique moyenne. Il existe une probabilité égale que la perte auditive soit conductrice ou neuro-sensorielle, avec une prédisposition aux troubles auditifs bilatéraux. Bien que la perte auditive ne soit pas aussi grave, ni prévalente que celle que l'on rencontre dans les troubles connexes tels que l'ostéogenèse imparfaite, les professionnels doivent être conscients de la prédisposition de ces enfants à développer une perte auditive (124). Certains auteurs ont montré une déficience auditive, d'un degré léger, ne nécessitant jamais d'appareils auditifs (62). Une déficience auditive a été rapportée chez cinq patients (23,8%), d'un degré modéré, ne nécessitant jamais d'appareils auditifs (62).

Epistaxis (cf. section cardiovasculaire)

Dysphagie – Dysphonie

La dysphonie est relativement courante dans les cas de SEDh (38,1%). La nasofibroskopie retrouve une incoordination et / ou une hypotonie des cordes vocales. Les anomalies fibroscopiques peuvent être subtiles et peuvent inclure une incoordination du pli vocal, une subluxation crico-aryténoïde ou une hypomobilité, et une perte du tonus musculaire pharyngé. Ces constatations s'accordent bien avec l'hypothèse de laxité généralisée du tissu conjonctif et de l'hypotonie observée dans le traitement des SEDhs. Des observations supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si la dysphonie est un symptôme spécifique de ces SED ou non (62).

Une dysphagie peut être observée, et une manométrie œsophagienne peut être envisagée. Deux cas d'hypermobilité linguale sont rapportés dans la littérature (123).

B- Odontologie (125)

Des atteintes orales et mandibulaires ont été observées dans tous les types de SED NV. En effet, ces atteintes des tissus conjonctifs compromettent la santé bucco-dentaire par l'atteinte de la vascularisation, de l'os, des dents, du tissu gingival, ainsi que des tendons et ligaments maintenant les structures maxillo-faciales en place. Les structures concernées par les SED NV comprennent donc le parodonte (ensemble des tissus soutenant les dents, comprenant l'os alvéolaire, les ligaments alvéolo-dentaires, le cément et les gencives), les dents et l'articulation temporo-mandibulaire (125). La muqueuse de la cavité buccale est souvent fine et fragile, avec blessures faciles (notamment lors de port d'appareils dentaires), mauvaise cicatrisation et hémorragies (125).

B1) Atteintes parodontales

On retrouve des manifestations parodontales dans le SED parodontal, mais aussi dans d'autres sous-type de SED NV (126). La présence d'une parodontite a été décrite pour des patients souffrants de SEDh, SEDc et SED dermatosparaxis notamment (126).

Manifestations parodontales dans SED parodontal (126)

La parodontite sévère et précoce est une des principales caractéristiques du SED parodontal. Le diagnostic de parodontite est fait devant des pertes d'attaches, une inflammation gingivale et une alvéolyse diagnostiqués cliniquement et radiologiquement à un âge précoce (en règle générale avant l'âge adulte). Néanmoins, ces signes cliniques ne sont pas forcément présents dès l'enfance et peuvent se manifester un peu plus tard dans la vie (126,127). Les récessions gingivales peuvent conduire à un manque de gencive kératinisée. L'évolution de ces parodontites peuvent conduire à des pertes prématurées des dents (128,129).

Deux descriptions de cas isolés ont également rapportés une hyperplasie gingivale avec (130) et sans (131) « dépôts fibrinoïdes » chez les patients avec SED parodontal. Toutefois le diagnostic de SED parodontal chez ces deux cas isolés est sujet à caution devant l'absence

des signes d'atteinte du tissu conjonctif typiquement présent dans le SED parodontal (notamment pas de coloration pré-tibiale, aucune ecchymose facile), mais souffraient de douleurs articulaires chroniques, de prolapsus de la valve mitrale, etc... (126).

Manifestations parodontales dans SED classique

Peu d'études décrivent les anomalies parodontales observées dans le SEDc. Des rapports de cas ont décrit chez ces patients des anomalies des incisives mandibulaires, dont les racines étaient aplasiques ou hypoplasiques et prédisposaient à une grave dégradation parodontale. Un cas de parodontite d'aspect atypique (une hypertrophie gingivale nodulaire et massive, recouverte de membranes blanc-jaunâtre, associée à une perte osseuse étendue) a également été publié, mais il n'y a pas de preuve de la causalité du SEDc (126).

Manifestations parodontales dans le SED hypermobile

Des rapports de cas isolés montrent l'existence d'anomalie parodontale chez ces patients. Pour exemple, le cas décrit par Reichert *et al.* (132) d'un garçon de 17 ans, diagnostiqué SEDh devant une peau extrêmement hyperélastique, une hypermobilité articulaire généralisée, une scoliose lombaire et une ostéopénie prononcée, qui présentait une atteinte parodontale sévère (126).

La muqueuse buccale dans le SEDh est souvent fragile et facilement blessée, ce qui entraîne des épisodes de saignements indolores (81). Les freins linguaux ou labiaux peuvent être hypoplasiques ou absents (133). La parodontite est possiblement fréquente dans ce type d'Ehlers-Danlos, mais les atteintes sévères précoces et les pertes de dents étendues semblent spécifiques du type parodontal. Il est à noter que de nombreux patients rapportent une moindre réponse aux anesthésiques locaux durant les soins dentaires (134).

Manifestations parodontales dans les SED dermatosparaxis

Trois enfants âgés de 5 à 12 ans atteints de SED de type dermatosparaxis (confirmé sur le plan moléculaire) ont été décrits avec une hyperplasie gingivale sévère des deux mâchoires (126).

Il s'agit notamment de microdonties (n=6) ou même d'agénésie de plusieurs dents définitives (n=3) et d'une décoloration des dents (n=3). Une morphologie anormale des molaires (n=2) et une usure sévère de l'émail des dents temporaires (n=2) ont été rapportées chez un nombre limité de patients (135).

B2) Dentition

La dentition elle-même peut présenter des anomalies et ce, dans différents types de SED NV.

Une mobilité dentaire a été notée chez les patients atteints de tout type de SED NV. Les traitements orthodontiques nécessitent de ce fait des forces légères, suivi d'une période de contention prolongée (125).

Une anomalie de la structure et de la forme des dents a également été décrite dans le SEDh, mais dans une étude unique (136), notant des fissures profondes et des cuspidés hautes au niveau des couronnes, des racines de forme anormale, fusionnée et/ou allongée, ainsi que des calcifications pulpaire. Des agénésies dentaires congénitales et une microdontie ont aussi été décrits (125). Une hypoplasie de l'émail est aussi possible, tout comme des

fractures dentaires, dont le mécanisme n'est pas clair (en lien avec la structure de la dent ou à un bruxisme) (2,137).

Dans le SED de type dermatosparaxis, une hypodontie, une microdontie ou des décolorations dentaires généralisées ont été trouvées (126). Chez un petit nombre de cas, des anomalies de forme des molaires et une atteinte sévère de l'émail des dents lactéales ont été signalées (135).

B3) Articulation Temporo-Mandibulaire (ATM).

Comme toute autre articulation, dans les syndromes d'Ehlers-Danlos, l'ATM est souvent hypermobile, se subluxe et peut se luxer. L'ouverture buccale est souvent augmentée chez les patients avec SED NV. L'ATM peut se replacer après avoir été luxée, mais ceci peut entraîner des douleurs, une atteinte osseuse et des limitations de mobilité ultérieure. Les muscles masticateurs peuvent être surutilisés et présenter des spasmes, entraînant des douleurs cervicales et faciales, voire des céphalées (125).

Plusieurs études ont analysé la présence d'une hypermobilité et/ou une dysfonction de l'ATM dans les SED NV ; leur fréquence est très variable (de 40 à 100% des patients) (125). Au moins une étude (137) indique une association positive entre le SEDh (SEDh) et la luxation des ATM (luxation des ATM chez 100% des sujets atteints de SEDh dans cette référence).

8.3.2 Prise en charge et suivi des patients

Interrogatoire et examen clinique

A l'interrogatoire, le patient peut rapporter la présence de signes fonctionnels ORL (troubles de la déglutition, hypermobilité de la langue : signe de Gorlin, dysphonie, dysphagie et troubles de l'audition, voire une surdité). Il peut aussi décrire des douleurs localisées au niveau des gencives, des dents et de l'articulation temporo-mandibulaire (ATM), voire des céphalées localisées au niveau des tempes ou des douleurs dans les oreilles. Des troubles fonctionnels de l'ATM peuvent être rapportés (déviation de la mâchoire du côté affecté par une dysfonction de l'ATM, limitation d'ouverture buccale, difficultés de mastication, incapacité de contact entre les molaires supérieures et inférieures, ...). L'association d'un bruxisme sera aussi recherchée, puisque ceci peut amplifier les atteintes odontologiques (125).

L'examen clinique recherche ces atteintes parodontales, dentaires et des articulations temporo-mandibulaires (arthralgie, sub-luxations). Le bilan odontologique comprend un examen de la cavité buccale clinique et radiologique (avec réalisation d'un panoramique dentaire) et de l'articulation temporo-mandibulaire chez tous les patients avec SED NV. La recherche d'une dysfonction de l'ATM comprend l'examen de l'ouverture buccale et des mouvements de mastication. La position, l'action et le tonus des muscles masticateurs doivent aussi être analysés

L'examen fera également attention à la position du rachis cervical. En effet, quelques études tendent à montrer un lien entre les atteintes du rachis cervical (instabilité et surtout posture) et la dysfonction temporo-mandibulaire (125).

Le bilan ORL comprend l'inspection des aires cervicales et endobuccales, ainsi que du pharynx. L'examen peut inclure la réalisation d'une laryngoscopie avec visualisation des cordes vocales et un audiogramme si besoin, en fonction des symptômes.

Prise en charge

Il n'existe pas de recommandation sur le calendrier de suivi.

Pour les atteintes ORL, une prise en charge orthophonique peut être préconisée en cas de dysphonie/dysphagie (125).

Le patient nécessite des soins odontologiques adaptés, notamment de durée minimum pour éviter toute atteinte de l'ATM et avec des injections précautionneuses pour éviter tout hématome. Sa prise en charge doit être précoce (dès la petite enfance) et repose sur une hygiène dentaire méticuleuse et des soins symptomatiques réalisés avec beaucoup de prudence pour éviter l'inflammation gingivale (125).

Les traitements orthodontiques doivent être plus longs (période de contention plus longue) et nécessitent un suivi régulier et long. Les appareillages orthodontiques doivent être le plus lisses et simples possible pour éviter les blessures muqueuses. La force appliquée aux appareillages doit être plus faible (ligament péri-odontal plus fragile). La pose d'implants dentaires est parfois nécessaire, mais reste compliquée dans le SED parodontal. La prise en charge est parfois chirurgicale. Dans ce cas, le bénéfice-risque doit être bien pesé, la coagulation vérifiée avant tout geste et les sutures doivent être réalisées de façon précautionneuses (125).

La prise en charge des dysfonctions de l'articulation temporo-mandibulaire (ATM) est complexe. Le premier principe reste la prévention avec, avant tout, un travail postural (de l'ATM et du rachis cervical et thoracique). En cas de douleurs et/ou de dysfonction temporo-mandibulaire installés, le premier objectif thérapeutique est en général la levée ou la diminution des spasmes ou contractures musculaires, possiblement associés à d'autres options thérapeutiques (125) :

- Chaleur : 10 min de chaud, suivi de 3 min de froid et 10 min de chaud.
- Laser froid (thérapie au laser à bas niveau superpulsé) s'est avéré efficace dans la gestion de la douleur
- Le massage musculaire par friction
- Les attelles personnalisées pour stabiliser l'ATM (assurent la stabilisation, limitent les lésions articulaires et aident à maintenir une posture physiologique)
- La prolothérapie, également appelée thérapie par injection régénérative : reconstruction des ligaments et des tendons par injections d'une combinaison de dextrose et d'anesthésique local
- Les médicaments : relaxants musculaires, des anti-dépresseurs, des anti-inflammatoires et des antalgiques
- La toxine botulique : injectée dans des zones de déclenchement spécifiques, notamment dans le but de soulager les céphalées, les spasmes musculaires, les mouvements de positionnement involontaires et la structure physique.
- La thérapie physique en kinésithérapie spécialisée.

Les indications chirurgicales doivent être uniquement limitées aux cas extrêmes et avec atteinte anatomique de l'ATM (125).

Synthèse

Prise en charge en odontologie et ORL

Des atteintes gingivales / parodontales sont décrites dans certains SED NV. Les dents peuvent être décolorées et l'émail fragile. Des (sub)luxations récidivantes des articulations temporo-mandibulaires (ATM) sont fréquentes. Le SED de type parodontal se caractérise par une parodontopathie sévère.

Des signes fonctionnels ORL sont décrits : troubles de la déglutition, hypermobilité de la langue, dysphonie, troubles de l'audition.

Le bilan ORL et odontologique comprend une inspection de la cavité buccale, de l'état dentaire (avec réalisation d'un orthopantomogramme si nécessaire) des oreilles et de l'articulation temporo-mandibulaire, et si besoin d'un audiogramme.

Pour la prise en charge, les patients nécessitent parfois des soins odontologiques adaptés, la mise en place de gouttières (ATM) et/ou d'un traitement orthodontique. Une prise en charge orthophonique peut être préconisée en cas de dysphonie/dysphagie.

8.4 Au niveau cardio-vasculaire et pulmonaire

Tableau 16 Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Gaisl 2017 Suisse Obstructive sleep apnoea and quality of life in Ehlers-Danlos syndrome: a parallel cohort study.	Déterminer la prévalence des syndromes d'apnée du sommeil (SAS) chez les SED	Etude cas - témoin Niveau 3 Grade C	100 patients avec SED (hypermobilité, classique)	Poly-somnographie respiratoire	SAS plus fréquents ; temps au lit allongé ; hypopnée ; apnées ; ronflements par heure plus fréquents ; qualité du sommeil altérée ; désaturations nocturnes ; polysomnographie ;	SAS plus fréquents avec apnées et altération de la qualité du sommeil
Rohrbach 2011 Suisse Phenotypic variability of the kyphoscoliotic type of Ehlers-Danlos syndrome (EDS VIA): clinical, molecular and biochemical delineation.	Décrire le phénotype clinique du SED cyphoscoliotique et le bilan cardiovasculaire réalisé	Série de cas Niveau 4 Grade C	15 patientes avec SED cyphoscoliotique	Questionnaire, examen clinique	Hémorragies cérébrales anténatales ; rupture des artères coronaires ; tachycardie ; FEVG <50% ; dissection de l'artère interventriculaire antérieure ; anévrisme aortique ; insuffisance mitrale modérée ; hémorragie intraventriculaire et intraparenchymateuse ; angiographie coronaire ; échocardiographie ;	Hémorragies intracrâniennes ; dissection artérielle et atteinte valvulaire Bilan incluant une écho-cardiographie, une angiographie coronaire
Kosho 2010 Japon A new Ehlers-Danlos syndrome with craniofacial	Décrire les manifestations cliniques et leur prise en charge dans un SED similaire au type cyphoscoliotique	Série de cas Niveau 4 Grade C	6 patients avec SED similaire au type cyphoscoliotique	NA	Insuffisance mitrale ; Insuffisance tricuspide ; prolapsus mitral et tricuspide ; shunt droit / gauche avec défaut du septum interatrial ; pneumothorax drainé ; Insuffisance aortique sans dilatation de l'aorte ascendante ; endocardite	Atteintes valvulaires avec insuffisances mitrale et tricuspide Bilan comprenant une échographie cardiaque

Centre de référence MOC / Filière de santé maladies rares OSCAR - PNDS SED NV
Mars 2020

Syndrome d'Ehlers-Danlos Non Vasculaire

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
characteristics, multiple congenital contractures, progressive joint and skin laxity, and multisystem fragility-related manifestations.					infectieuse ; échographie cardiaque ; transfusion de culots globulaires ; vasopressine ; acide tranexamique ;	PEC des hématomes par transfusion et vasopressine
Brooke 2010 USA Contemporary management of vascular complications associated with Ehlers-Danlos syndrome.	Décrire la prise en charge chirurgicale des complications vasculaires chez les SED	Etude de cohorte Niveau 2 Grade B	40 patients avec SEDc, hypermobile ou vasculaire	Procédures vasculaires ou endo-vasculaires	Embolisation artérielle ; angioplastie avec stent ; anévrisme rompu de l'artère hépatique droite ; fibrillation atriale ; anévrismes aortiques ; échocardiographie, angiographie	Complication vasculaire de type anévrisme nécessitant un traitement endo-vasculaire
Atzinger 2011 USA Cross-sectional and longitudinal assessment of aortic root dilation and valvular anomalies in hypermobile and classic Ehlers-Danlos syndrome.	Décrire l'incidence des dilatations aortiques et des anomalies valvulaires dans les SEDc et hypermobile	Etude épidémiologique transversale Niveau 4 Grade C	213 patients avec SEDc ou hypermobile	Echo-cardiographie	Dilatation aortique ; traitement par aténolol ; prolapsus mitral ; insuffisance mitrale ; défaut du septum interatrial ; persistance du canal artériel ; échocardiographie ;	Complication cardiaque avec dilatation de l'aorte et prolapsus mitral Bilan initial comprenant une échocardiographie
De Wandele 2013 Belgique	Décrire les manifestations cliniques et leur prise en charge avec les SEDhs	Etude de cohorte Niveau 2 Grade B	78 patients avec SEDh	Examen clinique, interrogatoire	Intolérance orthostatique ; palpitations ou dyspnée de repos ; analgésie, paracétamol, AINS,	Signes fonctionnels cardiaques : palpitations, dyspnée

Centre de référence MOC / Filière de santé maladies rares OSCAR - PNDS SED NV
Mars 2020

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Clinical heterogeneity in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome.						La prise en charge est surtout pharmacologique
Ritelli 2013 Italie Clinical and molecular characterization of 40 patients with classic Ehlers-Danlos syndrome: identification of 18 COL5A1 and 2 COL5A2 novel mutations.	Décrire les manifestations cliniques avec les SEDcs	Etude de cohorte Niveau 2 Grade B	40 patients avec SEDc	Examen clinique	Insuffisance aortique, prolapsus mitral ; hypoplasie de l'artère cérébrale postérieure ; Insuffisances pulmonaire et tricuspide ; BAV 1 ^{er} et 2 ^{ème} degré, hypertrophie ventriculaire G	Atteintes cardiaques principalement prolapsus mitral et régurgitations valvulaires
Camerota 2014 Italie Heart rate, conduction and ultrasound abnormalities in adults with joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type.	Décrire les anomalies cardiaques observées et leur prise en charge chez les SEDhs	Etude cas témoin Niveau 4 Grade C	28 adultes avec SEDh	ECG ; échographie cardiaque	Espace PR et onde P allongés ; anomalies nocturnes de la conduction ; BAV 1 ^{er} degré ; BAV 2 nd degré ; rythme atrial ectopique ; tachycardie supraventriculaire paroxystique ; arythmie sinusale ; prolapsus mitral, insuffisance mitrale, tricuspide, hypertension pulmonaire ; ECG au repos ; échographie cardiaque ; Holter ECG sur 24h	Troubles de conduction et atteinte de la valve mitrale (prolapsus, insuffisance) Bilan comprenant un ECG, un holter ECG sur 24h et une échographie cardiaque
Ritter 2017 USA	Décrire la prévalence des dissections aortiques dans	Etude de cohorte Niveau 2 Grade B	325 enfants ou jeunes adultes avec SEDh	écho-cardiographie	5,5% de dissections aortiques ; suivi par écho-cardiographie ; ECG ; écho-cardiographie	Dissections aortiques présentes chez les SEDhs

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Natural history of aortic root dilation through young adulthood in a hypermobile Ehlers-Danlos syndrome cohort.	une cohorte d'enfants et de jeunes adultes avec SEDh					Bilan comprenant ECG et écho-cardiographie

Tableau 17 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Pearson 2008 USA Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on research in Marfan syndrome and related disorders.	Décrire les atteintes cardio-vasculaires et pulmonaires et leur prise en charge en cas de pathologies du tissu conjonctif	NA	NA	NA	Dissection et anévrisme de l'aorte thoracique ; dilatation de la racine de l'aorte ; malformations cardiaques congénitales ; prise en charge chirurgicale ; β -bloquant ; IEC ; inhibiteurs calciques ; Intervention de Bentall ; remplacement valvulaire	Atteintes cardiaques avec dissections artérielles spontanées Prise en charge chirurgicale et médicale
D'hondt 2017	Décrire les complications	Oui Date : NA	Description du	NA	Nombreuses complications vasculaires ; rupture d'artère	Complications vasculaires

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Belgique Vascular phenotypes in nonvascular subtypes of the Ehlers-Danlos syndrome: a systematic review.	vasculaires dans les SED non vasculaires	<p><u>Base de données</u> : pubmed ; Web of science</p> <p><u>Mots-clés</u> : (“ Ehlers-Danlos syndrome” [Title/Abstract] AND (classic*[Title/Abstract] OR COL5A1[Title/Abstract] OR COL5A2[Title/Abstract])) OR “ Ehlers-Danlos syndrome type I” [Title/Abstract] OR “ Ehlers-Danlos syndrome type II” [Title/Abstract]</p>	phénotype du patient et la cause génétique		de moyen calibre ; anévrisme de l'artère mésentérique supérieure ; remplacement valvulaire ; hématome ; hémorragie intracrânienne ; dissection artérielle spontanée ; anévrisme	fréquentes dans les SED non vasculaires : dissection artérielle ; anévrisme ; hématome
Schoenhoff 2013 Suisse Management of aortic aneurysms in patients with connective tissue disease.	Décrire la prise en charge des anévrismes aortiques chez les patients avec pathologie du tissu conjonctif	Non	NA	SED vasculaire	Dissection artérielle spontanée ; anévrisme ; réparation programmée ; procédure endovasculaire	Dissection spontanée avec traitement programmé, endovasculaire si possible

8.4.1 Cardio-vasculaire

8.4.1.1 Description des anomalies :

Certains patients avec SED NV peuvent présenter des anomalies cardiaques et/ou vasculaires, soit symptomatiques et révélées par une complication aiguë soit asymptomatiques et découvertes lors de bilans artériels ou cardiaques systématiques au cours du suivi.

Les complications vasculaires sont une découverte importante dans les sous-types de SED NV (98).

Elles sont le plus souvent rapportées dans le SED musculocontractural (SEDmc) et les SEDcl (SEDcl), chez, respectivement, environ deux tiers et la moitié de ces patients (98).

La revue de la littérature rapporte ainsi quatre patients atteints de SEDmc avec des saignements intracrâniens ayant entraîné le décès d'un patient à l'âge de 59 ans. Par conséquent, cette complication rare doit être considérée dans le SEDmc.

Les patients SED avec un phénotype classique et une mutation de *COL1A1* entraînant la substitution d'une arginine pour une cystéine, et notamment le variant pathogène c.934C>T, p.(Arg312Cys), ont un risque de dissection et/ou rupture artérielle.

Les SEDc, dermatosparaxis et cyphoscoliotique sont associés à un risque non négligeable de complications vasculaires. De plus, dans ces sous-types, la majorité des complications vasculaires sont graves et peuvent mettre en jeu le pronostic vital, notamment par des hémorragies intracrâniennes et des dissections artérielles. Ces dernières représentent environ 5 à 16% de toutes les complications vasculaires rapportées dans les SED NV (98).

Des anévrismes artériels ont été rapportés chez quelques patients atteints de SEDc (4/122) et de SED cyphoscoliotique (1/64) mais ce sont les dissections artérielles qui sont le plus souvent rapportées chez ces patients (8/122 SEDc et 7/64 SEDk).

Comme dans le SED vasculaire, ces anévrismes et dissections touchent principalement les artères de grand et moyen calibre, telles que les artères iliaques, fémorales, rénales, coeliaques, hypogastriques, sous-clavières, mésentériques supérieures, brachiales et coronaires. Une dissection aortique n'a été rapportée que chez un patient atteint de SEDc. Cependant, les anévrismes et les dissections artériels sont significativement moins fréquents que dans le SED vasculaire où de telles complications sont rapportées chez environ 50% des patients (98).

Dans les cas de SED dermatosparaxis, 25% des patients souffrent d'hémorragie intracrânienne, en particulier pendant la période périnatale. Des hémorragies intracrâniennes ont également été rapportées dans divers autres sous-types, notamment SED cyphoscoliotique (également pendant la période périnatale), SEDmc comme rapporté plus haut, SED parodontal, SED spondylodysplasique et SEDc. Malgré une fréquence relativement élevée de ces complications vasculaires (77/467), la mortalité rapportée n'est que de 2% (8/467) (98).

En plus de ces complications mettant en jeu le pronostic vital, plusieurs autres saignements notamment gynécologiques ou gastro-intestinaux et souvent mineurs, des hémorragies péri-opératoires, des varices, une thrombose veineuse profonde, des gingivorragies et des épistaxis ont été rapportés dans divers types de SED : SEDc, SEDcl, SED arthrochalasique, SED dermatosparaxis, SED cyphoscoliotique, SED spondylodysplasique, SEDmc et SED parodontal (98). Cependant, il convient de noter que ces manifestations hémorragiques sont également relativement courantes dans la population générale : par exemple, l'incidence estimée entre 10 et 20% pour les ménométrorragies 3 à 10% pour les hémorragies péri-opératoires, 10-15% et 20 à 25% respectivement pour les varices chez les hommes et les femmes. En tant que telles, ces manifestations ne sont pas comptabilisées dans le nombre total de complications vasculaires, mais sont simplement listées comme complémentaires (98).

Le prolapsus de la valve mitrale (PVM) a longtemps été considéré comme une caractéristique des SEDh (138), mais c'était avant l'utilisation de critères diagnostiques échographiques plus

stricts de cette pathologie. Depuis l'application de ces nouveaux critères, des études plus récentes ne montrent aucune augmentation significative de la fréquence du prolapsus mitral. Une prévalence accrue des insuffisances mitrale et tricuspide a également été rapportée. La présence d'un PVM reste cependant considérée comme un élément en faveur d'un SEDh, bien que sa véritable signification clinique ne soit pas encore connue (2). Par ailleurs une possibilité de rupture de cordage de la valve mitrale a été aussi reporté dans les cas de SED vasculaires (139), mais ceci n'a pas été décrit en SED NV.

La dilatation de la racine aortique et le prolapsus de la valve mitrale sont en revanche plus fréquents chez les patients présentant un SED de type classique, le plus souvent sans conséquence clinique (22). Une dilatation modérée de la racine aortique peut aussi être observée chez un tiers des enfants ou des jeunes adultes (atteints de SEDh, mais elle ne progresse généralement pas et n'exige donc aucun traitement spécifique (2).

Les patients atteints de SED cardiaque-valvulaire ont une mutation homozygote de *COL1A2* entraînant un risque d'atteinte valvulaire cardiaque. Les atteintes valvulaires aortique et mitrale sévères sont d'ailleurs un critère diagnostique majeur chez ces patients. Un patient atteint de SED cardiaque-valvulaire aurait par ailleurs présenté une dissection artérielle (98).

En revanche, à ce jour, aucune complication vasculaire n'a été rapportée pour les cas de SED spondylodysplasique, Brittle Cornea Syndrome (BCS) et les cas de SED myopathique (SEDM) (98).

Le syndrome de tachycardie orthostatique posturale (STOP) (par la présence de symptômes chroniques (depuis au moins 6 mois) d'intolérance à l'orthostatisme avec augmentation de la fréquence cardiaque ≥ 30 bpm (≥ 40 bpm chez les jeunes enfants) dans les 10 minutes du passage à la position verticale et en l'absence d'hypotension orthostatique) semble fréquent dans certains SED, en particulier hypermobile (93), souvent associé à des anomalies cardiaques structurelles et fonctionnelles (93). La pathogenèse du STOP dans le SEDh reste mal connue, même si un lien avec une augmentation de rigidité aortique et une diminution du retour veineux a été évoqué (140).

8.4.1.2 Explorations et prise en charge recommandées

L'évaluation cardiovasculaire et l'imagerie de suivi régulière après le diagnostic de SEDc, SED dermatosparaxis et SED cyphoscoliotique semblent particulièrement importants.

Une légère dilatation de la racine aortique peut se développer chez un tiers des enfants ou des jeunes adultes atteints de SEDh mais elle ne progresse généralement pas et n'exige donc aucun traitement spécifique. Un examen cardiologique avec ECG et échocardiographie de référence doit être prescrit lors du diagnostic initial et la fréquence du suivi est fonction de son résultat.

Pour les patients souffrant d'un SED de type classique, ce bilan cardiaque doit être complété par une imagerie vasculaire (22), de préférence un angioscanner thoraco-abdomino-pelvien chez l'adulte (22).

La prise en charge des anomalies valvulaires peut être chirurgicale lorsque les fuites sont importantes. En cas de dilatation de l'aorte ascendante, un traitement par aténolol peut être proposé (13,141–143).

Les données sur le traitement et les résultats thérapeutiques des complications artérielles dans les SED NV sont très limités. D'hondt et al. ont rapporté, dans une revue ayant analysé 112 articles, que 77/467 patients avec un SED NV présentaient un phénotype vasculaire (à noter, type hypermobile non inclus dans cette revue). Pour ces 77 patients avec un SED NV et des complications vasculaires, en cas d'anévrismes artériels et de dissections, les traitements ont consisté en un stent endovasculaire (n = 5), une chirurgie classique (n = 4) ou un traitement conservateur (n = 2). Sur la base des données disponibles, il est difficile de formuler des lignes directrices pour la surveillance et le suivi des anévrismes artériels dans les SED NV (98).

En particulier pour les sous-types associés à un risque accru de dissections artérielles et d'anévrismes, une surveillance par imagerie non invasive (échographie, angio-IRM ou angioscanner) est recommandée, comme dans les SED vasculaires (98).

La gestion non pharmacologique du STOP inclut (2) : des conseils aux patients (éviter la station debout prolongée et le passage brutal en position debout), la prescription d'une contention veineuse de jambes, l'augmentation des apports hydrosodés, la pratique régulière d'exercices à faible intensité mettant en jeu les muscles des jambes améliorant ainsi le retour veineux, et éventuellement la prescription d'un bêta-bloquant, parfois mal toléré chez ces patients présentant une pression artérielle de repos basse. La midodrine, la fludrocortisone et la pyridostigmine sont quelques autres options de traitement (2). Ces traitements doivent être prescrits par un cardiologue.

8.4.1.3 Prise en charge chirurgicale

Sur la base des données disponibles, il est difficile de formuler des lignes directrices pour la surveillance et le suivi des anévrismes artériels et notamment aortiques dans les SED NV.

Les recommandations de prise en charge cardiovasculaire pour les syndromes de Marfan et de Loeys-Dietz, y compris l'imagerie cardiovasculaire annuelle, les médicaments hypotenseurs (par exemple, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, les β -bloquants ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) et les interventions chirurgicales à l'approche d'un seuil chirurgical pour les dimensions de la racine aortique ou la dissection aiguë, pourraient être utilisées dans les SED NV jusqu'à ce que des recommandations spécifiques à ces sous-types SED NV soient disponibles.

Il n'y a à ce jour pas d'étude sur l'utilisation du céliprolol chez les patients SED NV. Le fait que ce β -bloquant ait démontré son efficacité pour retarder les complications vasculaires dans des SED vasculaires (98) plaide pour son utilisation dans les sous-types de SED avec un risque accru de rupture artérielle et / ou d'anévrisme (par exemple, SEDc et SED cyphoscoliotique).

De manière anecdotique, la desmopressine, pro-coagulante, pourrait être intéressante dans le traitement ou la prévention d'épisodes de saignements et / ou d'hématomes dans plusieurs sous-types de SED, tels que SEDmc, SED cyphoscoliotique et SED vasculaire (98).

En cas de dissection artérielle spontanée sans retentissement clinique chez les patients SEDc, SED cyphoscoliotique et SED cardiaque-valvulaire, la réparation doit, dans la mesure du possible, être programmée. Lors de l'intervention chirurgicale, l'objectif est d'être le moins traumatique possible pour les vaisseaux. Des cathéters fins et souples doivent être préférés lors du traitement endovasculaire. Le traitement endovasculaire repose sur l'utilisation

d'endoprothèses couvertes. Le clamage des vaisseaux, l'hémostase et la suture des vaisseaux sont difficiles. Il est recommandé d'utiliser des ballons aortiques intraluminaux à basse pression, des clamps protégés ou des garrots élastiques aux extrémités. Les ligatures simples sont à privilégier. Les pontages et chirurgie reconstructrice sont réservés à des situations de sauvetage de membre. Les pontages veineux sont à éviter. Les anastomoses sont à réaliser sans tension, à points séparés horizontaux (98,144).

En cas de fuite valvulaire sévère, le remplacement valvulaire est recommandé.

8.4.2 Au niveau pulmonaire

8.4.2.1 Description des anomalies

Les manifestations pulmonaires des SED NV peuvent se traduire par un syndrome d'apnées du sommeil plus fréquent avec des hypopnées et des apnées, des désaturations nocturnes et des ronflements découverts sur la polysomnographie. Les patients sont à appareiller selon le retentissement clinique. Il existe un risque de pneumothorax et de pneumomédiastin dans les types de SED NV, rares, en particulier dans les SEDd et SEDmc. Lorsque les tissus sont particulièrement fragiles, les fibroscopies bronchiques sont très délicates, et les bronchoscopies sont alors contre-indiquées.

Approximativement un quart des patients atteints de SEDh ou de SEDc souffrirait de syndrome d'apnées du sommeil et remplirait les critères formels de traitement. La littérature suggère également que le syndrome d'apnées du sommeil joue un rôle dans le développement de la fatigue, de la somnolence diurne et de la dégradation de la qualité de vie des patients atteints de SEDh et de SEDc. Une éventuelle surcharge pondérale et l'âge avancé peuvent aussi majorer les symptômes (145).

D'autre part, un certain nombre de patients SEDh « évolués » se plaignent de dyspnées à l'effort ou de phénomènes de blockpnée, mais des études sont nécessaires pour étudier ces symptômes.

8.4.2.2 Explorations recommandées

Il est conseillé aux cliniciens prenant en charge des patients atteints de SEDh et classique de rechercher spécifiquement des symptômes liés au syndrome d'apnées du sommeil, en particulier en cas de fatigue et de somnolence diurne (145) .

Le score STOP-Bang représente un outil efficace et sa propriété discriminatoire reste similaire dans la population SED NV (145).

Il est suggéré de réaliser une polysomnographie ou une polygraphie respiratoire (plutôt que l'oxymétrie seule) chez un patient atteint de SEDh / classique soupçonné d'être atteint de syndrome d'apnées du sommeil, afin de capter le nombre prédominant d'hypopnées dans cette population. Il convient également de noter qu'un faible IMC n'exclut pas nécessairement un diagnostic possible de syndrome d'apnées du sommeil, chez un patient atteint de SED NV (145).

Ainsi, le traitement du syndrome d'apnées du sommeil peut n'avoir que des effets modérés sur les symptômes chez les patients souffrant de syndrome de fatigue chronique. Des effets

indésirables du syndrome d'apnées du sommeil ont été observés dans la cohorte étudiée, tels qu'un alitement prolongé ou d'une fréquence cardiaque au repos plus élevée la nuit et le jour, qui reflète l'activation chronique du système nerveux sympathique - une autre conséquence notoire du syndrome d'apnées du sommeil. Parmi les autres conséquences potentielles à long terme d'un syndrome d'apnées du sommeil non traité, citons le risque accru d'accidents de la route, une qualité de vie réduite et éventuellement une mortalité plus élevée (145).

Des méta-analyses récentes confirment l'efficacité du traitement sur le syndrome d'apnées du sommeil(145) Les appareils à pression positive continue et l'avancement mandibulaire sont efficaces pour réduire la somnolence diurne chez les patients souffrant d'apnée obstructive du sommeil. La pression positive continue des voies respiratoires semble être plus efficace que les appareils d'avancement mandibulaire. Cependant, les dispositifs d'avancement mandibulaire constituent une alternative efficace au traitement si la pression positive continue n'est pas tolérée (146).

La dyspnée à l'effort ou les phénomènes de blockpnée des patients douloureux sont une plainte récurrente pour nombre de patients ayant un SEDh. Les aspects rééducatifs : évaluation par test de marche, EFR avec étude de la force des muscles respiratoires, activité physique programmée et reconditionnement à l'effort notamment sont importants comme pour tout patient douloureux « musculo-squelettique » sans spécificité.

Synthèse

Prise en charge cardio-vasculaire et pulmonaire

Certains patients peuvent présenter des anomalies cardiaques (valvulaires) et/ou artérielles (anévrismes, dissections), même dans les types non vasculaires des SED. Ces anomalies peuvent être révélées par une complication aiguë ou découvertes lors de bilans systématiques.

Un bilan écho-cardiographique de référence est préconisé dans tous les cas. Des angioscanner ou angio-IRM peuvent venir compléter ce bilan si besoin. Les explorations endovasculaires doivent être évitées. La fréquence du suivi est fonction du résultat de ces examens.

Le Syndrome de Tachycardie Orthostatique Posturale (STOP) semble fréquent dans certains SED NV, notamment le SEDh. En cas de suspicion de STOP, une consultation de cardiologie dédiée est conseillée.

Un traitement par bêta-bloquants peut être proposé (dilatation aortique, STOP).

Les manifestations pulmonaires des SED NV peuvent se traduire par un syndrome d'apnées du sommeil, des troubles fonctionnels respiratoires, plus rarement un pneumothorax. Les endoscopies bronchiques doivent être prudentes, particulièrement lorsque les tissus sont très fragiles. Une polysomnographie et des épreuves fonctionnelles respiratoires peuvent être prescrites en cas de points d'appel cliniques.

L'efficacité de l'oxygénothérapie discontinue et du percussionnaire n'a pas été démontrée dans le cadre d'essais cliniques randomisés et contrôlés, ni dans le cadre d'études comparatives. En l'état actuel des connaissances, ces traitements ne sont pas recommandés dans les SED NV, d'autant plus que leur prescription est hors AMM. Leur indication éventuelle doit toujours être posée par un pneumologue.

8.5 Au niveau gastroentérologique

Tableau 18 Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Zeitoun 2013 France Functional digestive symptoms and quality of life in patients with Ehlers-Danlos syndromes: results of a national cohort study on 134 patients.	Caractériser les troubles fonctionnels gastro-intestinaux et leur impact sur la qualité de vie chez des patients avec SED	Etude de cohorte Niveau 2 Grade B	125 patients avec SED	Questionnaires IBS, FC, GIQLI	Manifestations gastro-intestinales avant le diagnostic de SED ; brûlures épigastriques ; régurgitations ; majoration par le décubitus ; dysphagie ; douleurs épigastriques ; nausées ; éructations ; pesanteur postprandiale ; hernie hiatale ; syndrome de l'intestin irritable ; constipation fonctionnelle ; réduction de la qualité de vie	Le SED est associé à des manifestations gastriques et intestinales pouvant survenir avant le diagnostic ou l'apparition des 1 ^{ers} symptômes de SED
Nelson 2015 USA Ehlers Danlos syndrome and gastrointestinal manifestations: a 20-year experience at Mayo Clinic.	Evaluer l'association entre différents types de SED et la survenue de symptômes gastro-intestinaux	Etude de cohorte Niveau 2 Grade B	687 patients avec SEDc, hypermobile ou vasculaire et manifestations gastro-intestinales	NA	Symptômes gastro-intestinaux dans la moitié des cas ; douleurs abdominales ; nausée, constipation, brûlures épigastriques, syndrome de l'intestin irritable, vomissement, diarrhée <u>SEDc</u> : nausée, vomissement, brûlures épigastriques, dysphagie, dyspepsie	Les manifestations gastro-intestinales sont fréquentes, majoritairement gastriques et différentes selon le type de SED

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
					<p><u>SEDh</u> : nausée, brûlures épigastriques ; vomissements ; dysphagie</p> <p><u>SED vasculaire</u> : brûlures épigastriques ; nausée ; vomissements ; douleurs rétro-sternales ; dysphagie</p> <p><u>Autres types</u> : nausée, brûlures épigastriques ; vomissement, douleurs rétro-sternales</p> <p><u>Bilan</u> : manométrie oesophagienne ; impédancemétrie avec pHmétrie sur 24h ; endoscopie gastrointestinale haute (gastrite, oesophagite) ; biopsies gastrointestinales hautes ; vidange gastrique altérée ; transit colique ralenti ; polypes coliques ; diverticulose et diverticulite ; ulcération iléale et rectale ; colite ischémique ou ulcérateuse ; manométrie anorectale</p> <p><u>Traitement</u> : IPP, laxatifs</p>	

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Fikree 2015 UK Functional gastrointestinal disorders are associated with the joint hypermobility syndrome in secondary care: a case-control study.	Evaluer l'association entre le SEDh et la survenue de symptômes gastro-intestinaux fonctionnels	Etude cas témoin Niveau 3 Grade C	641 patients avec SEDh	NA	Troubles fonctionnels plus fréquents ; RGO non érosif et érosif ; atteintes organiques moins fréquentes (MICI, maladie coeliaque, pathologies pancréato-biliaires), troubles fonctionnels gastroduodénaux ; syndromes postprandiaux	Les troubles fonctionnels oeso-gastro-duodénaux (dyspepsie, reflux) sont plus fréquents
Fikree, 2017 The association between Ehlers-Danlos syndrome— hypermobility type and gastrointestinal symptoms in university students: a cross-sectional study	L'association entre les symptômes gastro-intestinaux et l'EDS-HT dans une population «non patiente» et l'effet des facteurs susmentionnés n'a jamais été étudiée.	Etude Cas-Témoin Niveau 3 Grade C	74 (59%) de ceux-ci présentaient un SEDh et 88 (90%) avaient confirmé qu'ils n'avaient de SEDh	Questionnaire	Symptômes gastro-intestinaux chez les étudiants avec et sans SEDh Comparaison des caractéristiques extra-intestinales chez les étudiants avec et sans SEDh Facteurs responsables des symptômes gastro-intestinaux Qualité de vie des étudiants avec et sans SEDh	L'association précédemment décrite entre SEDh, la dyspepsie, la douleur et les symptômes autonomes chez les patients est également présente dans les groupes de non-patients.

Tableau 19 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
<p>Beckers 2017 UK Gastrointestinal disorders in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type: A review for the gastroenterologist.</p>	<p>Déterminer la nature des symptômes gastro-intestinaux chez les SEDhs</p>	<p>Oui <u>Date</u> : NA <u>Base de données</u> : pubmed <u>Mots-clés</u> : ehlers-danlos hypermobility type OR ehlers-danlos type III OR JHS AND GI manifestations OR GI symptoms OR functional GI disorders</p>	<p>Uniquement des patients avec SEDh ; pas de cas cliniques</p>	<p>Adultes avec SEDh</p>	<p>Dyspepsie ; RGO ; douleurs abdominales récidivantes ; constipation et diarrhée ; troubles fonctionnels fréquents ; syndrome postprandial tardif ; hernie hiatale ; problèmes défécatatoires (effort de poussée ; évacuation incomplète ; extraction manuelle) ; Maladie de Crohn et maladie coeliaque fréquentes ;</p>	<p>Dans les SEDhs, principalement des troubles fonctionnels (RGO, troubles du transit)</p>
<p>Kulas Soborg 2017 Danemark Increased Need for Gastrointestinal Surgery and Increased Risk of Surgery-Related Complications in Patients with Ehlers-Danlos Syndrome: A Systematic Review.</p>	<p>Décrire les étiologies de chirurgie digestive et les complications associées</p>	<p>Oui <u>Date</u> : 2015 <u>Base de données</u> : Embase, Pubmed, Scopus <u>Mots-clés</u> : (ehlers danlos syndrome OR ehlers danlos disease OR ehlers danlos) ; AND (general surgery OR surgery OR surgical OR procedures OR traumatology OR trauma OR injury OR operative OR operation OR operative procedures OR surgical procedures OR operative surgical procedures OR</p>	<p>Étude prospective ou rétrospective décrivant les symptômes gastro-intestinaux nécessitant une chirurgie en urgence ou programmée</p>	<p>Patients avec SED avec confirmation diagnostique</p>	<p><u>Manifestations gastro-intestinales</u> : atteintes fonctionnelles (surtout SEDh) ; complications aiguës <u>Ruptures viscérales</u> : douleur abdominale ; perforations spontanées du tractus gastro-intestinal (sigmoïde > intestin grêle > estomac) ; résection avec colostomie ou colostomie terminale ; re-perforation après anastomose iléo-rectale <u>Hernie</u> : inguinale, fémorale, ombilicale, incisionnelle <u>Prolapsus rectal</u> : surtout enfants</p>	<p>Les manifestations sont principalement fonctionnelles. Elles se présentent sous forme de douleur abdominale, perforations spontanées nécessitant une résection avec colostomie ou d'hernies</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
		operative management OR perioperative management OR treatment OR treatment methods OR treatment procedure OR colposcopy OR sigmoidoscopy OR endoscopic OR colorectal surgery OR colostomy OR ileostomy OR resection OR management OR sigmoidoscopy OR colonoscopy OR invasive)			<p><u>Hémorragie</u> : artères de moyen calibre (mésentérique, rénale, splénique) ; hématurie ; méléna ; hémorragie intramurale</p> <p><u>Diverticulose</u></p> <p><u>Chirurgie</u> : surtout dans type IV ; étiologies = dissection vasculaire ; perforation intestinale</p> <p><u>Complications</u> : perforations récidivantes ; déchirures ; hernies récidivantes ; éviscération ; fistules ; hernies incisionnelles</p>	

Symptomatologie gastro-intestinale dans les SED NV

L'ensemble du tractus digestif peut être atteint dans les SED NV (147). Les atteintes peuvent être fonctionnelles ou anatomiques.

Symptomatologie gastro-intestinale du SED hypermobile

L'attention systématique portée sur l'atteinte gastro-intestinale dans le SEDh a débuté en 2004 avec l'étude de Hakim et Grahame (148), qui ont mis en évidence l'association statistiquement significative d'un large éventail de symptômes gastro-intestinaux chez les adultes avec SEDh comparés aux cas contrôles (37% versus 11%). Cette même étude, ainsi que d'autres (93,149), apportent des arguments en faveur d'un lien entre SEDh, dysautonomie et symptômes gastro-intestinaux, bien que le mécanisme exact de cette association soit inconnu.

Une atteinte gastro-intestinale dans SEDh peut avoir des manifestations fonctionnelles et morphologiques.

D'un point de vue symptomatologique, les atteintes décrites par les patients avec SEDh sont très diverses et il existe une hétérogénéité de présentation clinique entre les différents patients (63,147). Plusieurs études semblent indiquer que lorsque l'atteinte gastro-intestinale est présente, elle est statistiquement associée à d'autres symptômes chroniques (fatigue, problèmes visuels, respiratoires, orthostatiques,...) et est donc plus fréquemment rencontrée chez les patients avec atteintes extra-squelettiques complexes (150). Globalement, les symptômes gastro-intestinaux peuvent être observés chez 1/3 à 3/4 des patients avec une fréquence augmentant avec l'âge (62).

Les manifestations peuvent comprendre de manière variable, et avec des fréquences fluctuantes selon les études :

- Les nausées,
- Le reflux gastro-œsophagien, (44% (151), 2015 ; 57% (62))
- Les symptômes dyspeptiques, (67% (62))
- Les douleurs abdominales récurrentes, (62% (62))
- La constipation,
- La diarrhée,
- L'alternance diarrhée-constipation (33% (62))
- Le syndrome du côlon irritable.

Les ballonnements et la dysphagie peuvent être d'autres plaintes courantes dans le SEDh, mais la littérature est moins abondante sur ce point. Les principaux symptômes gastroentérologiques retrouvés sont des plaintes digestives hautes de type brûlures épigastriques avec ou sans irradiation, de régurgitations d'horaire postprandial avec ou sans sensation de nausées associée et des plaintes digestives à type de constipation fonctionnelle et des ballonnements douloureux (62,147). Une constipation accompagnée ou non de signes fonctionnels urinaires est généralement le premier signe d'atteinte gastro-intestinale (151).

Les symptômes gastro-intestinaux sont souvent attribuables à des troubles fonctionnels gastro-intestinaux, tels que le syndrome du côlon irritable, les troubles de l'évacuation rectale et la constipation fonctionnelle (troubles fonctionnels gastro-intestinaux selon les critères de ROME III) (147). L'association du SEDh avec un trouble de la motricité gastro-intestinale a aussi été suggérée par quelques études avec des tests physiologiques pouvant montrer des troubles moteurs du grêle, une vidange gastrique retardée et un transit colique retardé (147). De même, un trouble de l'évacuation rectale a été confirmé par la manométrie ano-rectale dans 60% des cas à partir d'une population mixte de 30 patients SEDcs, SEDh et SED vasculaires (2).

Néanmoins, des atteintes anatomiques gastro-intestinales peuvent être présentes chez les patients avec SEDh et peuvent inclure des hernies (hiatale, abdominale, inguinale), un prolapsus rectal, une diverticulose, un ptosis des organes internes (ou viscéroptose) et des invaginations intestinales (147). Les hernies hiatales sont décrites comme plutôt rares (11 cas sur 143 testés par endoscopie, soit 7,7% dans (151)). Les hernies abdominales surviennent chez un cinquième des patients; le risque d'apparition augmente avec l'âge, et leur traitement chirurgical par procédure standard semble efficace (2). Un prolapsus rectal est observé chez plus d'une femme sur 10. Il peut survenir chez les femmes nullipares, mais la fréquence est plus élevée chez celles qui ont subi une épisiotomie (2). Le taux de prolapsus rectal chez les

hommes et les enfants atteints de SEDh reste inconnu : une telle association n'a été signalée que dans des rapports de cas isolés (2). Concernant les diverticuloses, ces anomalies ont été décrites dans plusieurs études et seraient rares (12 cas sur 110 étudiés avec réalisation de coloscopie, soit 11%, (151).

La viscéroptose (déplacement des organes abdominaux en dessous de leur position naturelle) n'a été décrite que dans deux cas (147).

Enfin, la question de l'association possible entre le SEDh et des maladies gastro-intestinales organiques reste encore non résolue (147). Les études préliminaires suggèrent une augmentation du taux de maladie coeliaque (152,153), de l'œsophagite à éosinophiles (154) et de la maladie de Crohn (155) dans les cas de SEDh par rapport aux contrôles, mais des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ces associations potentielles (2).

Symptomatologie gastro-intestinale des SED classique et classic-like

Des symptomatologies gastro-intestinales ont été décrites spécifiquement chez des patients présentant un SEDc ou un SED de type classic-like par déficit en ténascine. Dans le SEDc, les symptômes gastro-intestinaux sont également potentiellement fréquents (nausées (46.5%), vomissements (30.2%), reflux gastro-œsophagien (30.2%) et constipation chronique (37,2%) (22). Il faut noter que des maladies diverticulaires ont aussi été décrites (147), ainsi que des prolapsus rectaux, un mégacôlon, des hernies récidivantes avec rupture spontanée intestinale. Un cas de pancréatite aiguë spontanée a aussi été rapporté, sans qu'il soit démontré qu'il s'agisse d'une réelle association plutôt que d'une survenue fortuite (147).

Dans le SED de type classic-like, de nombreux symptômes digestifs ont été rapportés : douleurs abdominales, constipation chronique, prolapsus rectal, diverticulose étendue, iléus spontanés ou secondaires, perforations duodénales ou sigmoïdiennes ainsi qu'ulcères gastriques (147).

Prise en charge

Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de recommandations de soin et de prise en charge clairement validées pour les manifestations gastro-intestinales des SED NV (147). Les symptômes sont donc pris en charge de façon empirique en utilisant les exemples et preuves de bonne pratique publiés dans la littérature médicale internationale.

8.5.1 Prise en charge médicale

Outre les signes fonctionnels décrits ci-dessus, l'interrogatoire recherchera des antécédents de saignements digestifs (hématémèse, rectorragie, méléna).

Le bilan complémentaire consiste, selon la présentation clinique, en la réalisation d'un bilan fonctionnel (manométrie œsophagienne, pH-métrie sur 24h, étude de la vidange gastrique, manométrie anorectale et étude du transit colorectal) et d'un bilan endoscopique comprenant la réalisation d'une endoscopie gastrointestinale haute avec ou sans biopsie et d'une coloscopie en cas de rectorragies ou de méléna. Ces examens sont réalisables, avec précautions (151,156–159). L'exclusion des comorbidités potentielles, telles que la maladie coeliaque, l'intolérance au lactose et l'infection à *Helicobacter pylori* est raisonnable en première intention.

Les examens standard sont généralement effectués sans complication grave dans le SEDh, mais leurs résultats sont souvent négatifs ou incohérents (2).

Pour les patients avec SEDc, l'endoscopie et la coloscopie doivent être effectuées avec précaution en raison du risque potentiellement accru de saignement des muqueuses et de fragilité des tissus (22).

Les traitements antalgiques utilisés, quelle que soit la douleur ciblée, doivent prendre en compte les éventuels symptômes gastro-intestinaux des patients : les opioïdes doivent ainsi plutôt être évités dans ce cas. L'introduction de traitement par inhibiteur de la pompe à proton et de laxatifs peut permettre d'améliorer la symptomatologie clinique, pour les signes fréquents que sont le reflux gastro-œsophagien et la constipation (151,156–159). Concernant cette dernière, il est important de ne pas méconnaître une atteinte anatomique pouvant renforcer la constipation chronique (rectocèle, prolapsus rectal) et qui orienterait vers une éducation thérapeutique (IDE spécialisée et kinésithérapie) pour améliorer la dynamique de défécation, voire une correction chirurgicale en cas de forme sévère (147).

8.5.2 Prise en charge paramédicale

Un suivi diététique peut être proposé dans le cadre d'une maladie de Crohn ou d'une maladie cœliaque associée. Les recommandations concernent le suivi de règles hygiéno-diététiques avec modification du régime alimentaire.

Par ailleurs, concernant le SEDh, plusieurs études suggèrent que des suppléments alimentaires et/ou des régimes alimentaires spécifiques puissent améliorer la symptomatologie digestive. Le régime « low FODMAP » (pauvre en fructose, oligosaccharides, disaccharides, monoamines et polyols) utilisé dans le syndrome du côlon irritable pourrait par exemple être bénéfique sur les douleurs, ballonnements et diarrhée (147). Néanmoins, plus d'études sont nécessaires avant de recommander de tels régimes, qui devront toujours être encadrés par un suivi en gastro-entérologie et en diététique.

8.5.3 Prise en charge chirurgicale

8.5.3.1 Anesthésie / réanimation

Les indications chirurgicales doivent être bien discutées, idéalement en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire chirurgicale et anesthésiologique, afin de bien mesurer les bénéfices/risques. Les principales indications chirurgicales digestives sont la présence de hernies (inguinale, crurale, ombilicale ou de la ligne blanche), la présence de prolapsus rectal notamment rapporté chez les enfants, la présence d'une diverticulose ou de ruptures viscérales spontanées ou consécutives au bilan endoscopique (perforations au niveau du sigmoïde). Pour plus d'information, se reporter à la partie [9.3](#).

8.5.3.2 Particularités des SED NV pour la chirurgie

Techniques préconisées

Il est recommandé de proposer une approche conservatrice la moins invasive possible. Pour autant la coelioscopie est rendue difficile par la fragilité des méso et le risque d'hématomes disséquants et ruptures vasculaires. Le rapport risque/bénéfice fait souvent contre-indiquer le patient porteur de SEDh. Les indications opératoires pour hernie, éventration et prolapsus doivent faire recourir systématiquement à des prothèses non résorbables. Les cas de

perforations digestives (en règle générale ne concernant que les SED vasculaires, plus rarement les SED de type classic-like, voire classique) siègent majoritairement sur le colon, souvent dans un contexte de constipation. Le taux de récurrence après un épisode de rupture spontanée est élevé (160). Cette complication particulière doit faire envisager une forme plus grave de la maladie puisque cela se rapproche de ce que l'on observe dans le SED vasculaire au pronostic plus sombre. La perforation digestive peut être inaugurale, aussi la communauté chirurgicale est appelée à mieux connaître cette pathologie pour savoir l'évoquer devant un tableau de fragilité tissulaire inhabituelle. Au décours de la prise en charge en urgence dans l'établissement de soins de premier recours, il est recommandé de prendre avis auprès des équipes d'un centre de référence pour la recherche du diagnostic ou pour adapter la prise en charge. En urgence, dans le contexte septique de péritonite une suture directe avec ou sans résection n'est pas recommandée et une stomie doit être réalisée. Plutôt qu'un Hartmann, la montée de la perforation en stomie doit être préférée chaque fois qu'elle est possible. Lors du rétablissement de la continuité la recommandation actuelle (160) est de réaliser une colectomie subtotal et omentectomie, avec anastomose iléo-rectale sans colostomie temporaire. Le rétablissement de la continuité doit être la règle (161). La prévention des éviscérations et des éventrations post-opératoires justifie l'usage systématique de prothèses résorbables (non résorbables en l'absence d'ouverture du tube digestif) doublant le péritoine à sa face profonde en plus d'une fermeture plan par plan. L'usage de pansement au silicone pour une durée la plus courte possible évite les plaies cutanées chez ces patients à l'épiderme fragile. Un surjet intradermique permet d'éviter les lésions cutanées dues aux fils non résorbables.

8.5.3.3 Complications

Les principales complications retrouvées sont des perforations récidivantes, des déchirures et éviscération, des hernies récidivantes et des fistules digestives (159). Ces revues systématiques (160,162) ont révélé que tous les sous-types de SED NV étaient associés à une incidence plus élevée de manifestations gastro-intestinales primaires et de complications associées aux procédures chirurgicales, par rapport à la population générale. Les manifestations et les complications sont prédominantes dans le sous-type vasculaire, qui détient également la mortalité la plus élevée de tous les sous-types et a montré un besoin environ trois fois plus fréquent de chirurgie GI. Parmi les complications gastro-intestinales aiguës, consistant en une rupture d'organe creux et une hémorragie gastro-intestinale, la perforation spontanée du côlon était la plus fréquente, mais sa mortalité était généralement beaucoup plus basse que celle des complications vasculaires et de la rupture d'un organe plein (159).

Synthèse

Prise en charge gastroentérologique

Les troubles fonctionnels gastro-intestinaux sont fréquents (particulièrement dans les SEDh) : reflux gastro-œsophagien, épigastralgies, ballonnements, douleurs récurrentes, constipation, diarrhées, dysphagie.

Les SED NV exposent à un risque plus élevé de : hernies abdominales récidivantes, prolapsus rectal, ptose des organes internes, hernie diaphragmatique, mégacôlon. Une perforation colique spontanée doit faire évoquer le diagnostic de SED vasculaire.

Il est important de rechercher et de traiter des comorbidités courantes : maladie cœliaque, intolérance au lactose ou au gluten, infection à *Helicobacter Pylori*, ...

Certaines explorations peuvent être organisées par les spécialistes selon les symptômes : manométrie œsophagienne, pH-métrie, étude de la vidange gastrique, manométrie de l'intestin grêle, étude du transit colorectal, manométrie anorectale, bilan endoscopique (qui doit toujours être discuté et prudent).

Les traitements par inhibiteur de la pompe à proton et laxatifs peuvent permettre de soulager certains symptômes. Les principales indications chirurgicales digestives sont les hernies, le prolapsus rectal et la diverticulose. Les interventions chirurgicales seront réalisées, au mieux, par une équipe experte de ces pathologies.

8.6 Au niveau de l'appareil urinaire

Tableau 20 Etudes cliniques

Auteur, année, réf, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
McIntosh 1995, USA Gynecologic disorders in women with Ehlers-Danlos syndrome	Caractériser les patientes avec SED en termes de prolapsus génitaux, incontinence urinaire et atteintes gynécologiques	Étude de cohorte Niveau 2 Grade B	41 femmes avec SED de types I, II ou III. Évaluation génétique, gynécologique, ophtalmologique, orthopédique et psychiatrique	Examen urodynamique et une évaluation des muscles du plancher pelvien	Incontinence urinaire Majoritairement en cas de stress ; fuites quotidiennes ; prolapsus génital ; Pas de différence significative en termes de pression urétrale, d'index cystométrique, de première sensation, remplissage vésicale et remplissage maximal ; Pas de différence en termes d'activité des muscles du plancher pelvien	Signes fonctionnels urinaires plus fréquents en cas de SED
Adib, 2005, Australie Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder?	Caractériser le profil clinique d'une cohorte pédiatrique avec hypermobilité articulaire symptomatique	Étude de cohorte prospective et rétrospective Niveau 2 Grade B	125 enfants, présence d'une hypermobilité articulaire symptomatique diagnostiquée par un rhumatologue pédiatrique	Questionnaire systématique et examen clinique complet	Infections urinaires (13.2% femmes ; 6% hommes) ; dysfonction du tractus urinaire ; reflux vésico-urétéraux, bilan urinaire ; kinésithérapie ; ergothérapie ; podologie ; exercice à domicile, reconditionnement avec	SED chez l'enfant surtout associé à des infections urinaires

Auteur, année, réf, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
					renforcement musculaire ; exercices	
Derpapas 2015, UK Lack of association of joint hypermobility with urinary incontinence subtypes and pelvic organ prolapse	Déterminer la fréquence de prolapsus utéro vaginaux et d'incontinence urinaire chez les patientes avec SED de type III	Etude épidémiologique transversale Niveau 4 Grade C	270 femmes pour lesquelles un bilan urodynamique conventionnel ou par vidéo est planifié ; grossesse en cours ou allaitement, infection urinaire active	Bilan urodynamique conventionnel ou vidéo-assisté incluant la mesure du débit urinaire, une cystométrie vessie pleine, étude des pressions urinaires	Incontinence urinaire liée au stress ; urgenturie ; incontinence urinaire mixte ; hyperactivité détrusorienne similaire ; prolapsus utéro vaginaux similaire	Signes fonctionnels urinaires plus fréquents en cas de SED
Berger, 2007, Urological Radiographic Manifestations of the Ehlers-Danlos Syndrome	Présentation d'un cas de SED avec diverticules massifs	Etude de Cas Niveau 4 Grade C	Un homme de 22 ans avec de la fièvre, des frissons et des douleurs au flanc	Suivi clinique	Examen biologique, études des antécédents, au niveau urologique et ortho, tomographie de l'abdomen, radiographie et cystogramme	La tomographie informatisée de l'abdomen et du pelvis a mis en évidence plusieurs grandes zones de collecte de liquide dans le pelvis correspondant à de multiples diverticules de la grande vessie. Les manifestations urologiques sont rares, mais plusieurs cas de diverticules massifs de la vessie ont été rapportés, généralement pendant l'enfance.

Auteur, année, réf, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Scheper, 2017, The natural history of children with joint hypermobility syndrome and Ehlers Danlos hypermobility type: a longitudinal cohort study</p>	<p>Décrire l'histoire naturelle des plaintes et de l'invalidité chez les enfants Ehlers Danlos-hypermobile et d'identifier les constructions sous-tendant le déclin fonctionnel.</p>	<p>Étude de cohorte Niveau 2 Grade B</p>	<p>Cent-un enfants (45 garçons / 56 filles) chez lesquels un diagnostic de Ehlers Danlos-hypermobile a été diagnostiqué, selon les critères de Brighton et de Villefranche,</p>	<p>Observation pendant 3 ans et évalué trois fois</p>	<p>Déficiences fonctionnelles, qualité de vie, laxité du tissu conjonctif, fonction musculaire, contrôle postural et troubles musculo-squelettiques et multi-systémiques</p>	<p>Dans la cohorte actuelle, le profil clinique des enfants atteints de SEDh a montré une prévalence élevée des vergetures, de l'intolérance orthostatique, de la diarrhée et de l'incontinence urinaire chez les enfants les plus gravement atteints.</p> <p>Les enfants chez qui on a diagnostiqué SEDh et qui présentent une incidence élevée de troubles multisystémiques (en particulier, une intolérance orthostatique, une incontinence urinaire et une diarrhée) et un contrôle postural médiocre, associés à des niveaux élevés de douleur et de fatigue au départ, sont les plus susceptibles d'avoir une détérioration de la trajectoire de la déficience fonctionnelle et, par conséquent,</p>

Auteur, année, réf, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						justifie la priorisation clinique

Tableau 21 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification

8.6.1 Examen clinique

Les patients avec SED NV présentent fréquemment des signes fonctionnels urinaires : incontinence urinaire liée au stress (toux, exercice) ou mixte, une urgenterie ; une nycturie et des infections urinaires (70,77).

Dans la population pédiatrique

Les enfants atteints de SEDh présentent des anomalies fonctionnelles comme : une augmentation de l'incontinence urinaire diurne et nocturne et la dysfonction mictionnelle (plus chez les filles), mais on ignore si cela est secondaire à la constipation (163) (77). L'infection des voies urinaires est une pathologie également présente chez les enfant SEDh principalement chez les filles (164). Dans une cohorte suivie par Scheper et al., (2017), le profil clinique des enfants atteints de SEDh (cohorte de 45 garçons/56 filles) a montré une prévalence élevée de l'incontinence urinaire (jusqu'à 45% dans le sous-groupe des enfants les plus gravement atteints) (165).

Le reflux vésico-urétéral était également plus fréquent chez les enfants atteints de SEDh par rapport à la population témoin (2,166). Des diverticules ont également été rapporté chez des enfants (167).

Chez les femmes adultes

Les résultats d'une étude montrent que l'incontinence urinaire d'effort est présente chez 38,1% des femmes (62).

Les prolapsus utérin / vésical / rectal ont une fréquence estimée à 19,0%. Ils apparaissent à un âge jeune (vers 35 ans) et représentent un problème important pour les personnes touchées. Dans la même étude (sur 21 patients SEDh) un patient avait plusieurs diverticules vésicaux (62), tout comme le cas décrit par Berger et al., en 2007 (167)

8.6.2 Explorations et prise en charge

La prise en charge est en principe non pharmacologique avec deux versants : rééducation par kinésithérapie périnéale et programme d'exercices à domicile. La kinésithérapie périnéale permet de reconditionner et renforcer les muscles du plancher pelvien. Les exercices à domicile permettront d'accompagner et de maintenir les effets de la kinésithérapie. Le programme d'exercices à domicile est standardisé et s'appuie sur un support vidéo. Le suivi personnalisé assuré par un kinésithérapeute associe des séances de renforcement positif et des sessions mensuelles de feedback de 30 minutes (77,168–170). La rééducation favorise la guérison des incontinenances urinaires, réduit le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire et est associée à une sensation d'amélioration des symptômes à la fin du traitement et à 3 mois.

8.6.3 Suivi des patients

Il n'existe pas de recommandation relative au calendrier de suivi.

Synthèse

Prise en charge de l'appareil urinaire

Les patients avec SED NV présentent fréquemment des signes fonctionnels urinaires (incontinence, urgenturie, nycturie, infections).

Une constipation, un prolapsus utérin/vésical/rectal, des diverticules vésicaux et un reflux vesico-urétéral doivent être recherchés et traités.

Des explorations uro-génitales complémentaires peuvent être indiquées pour objectiver les troubles : bandelette urinaire/ECBU, bilan urodynamique, échographie, cystoscopie (réalisée après discussion, avec précaution en raison de la fragilité tissulaire),...

Une rééducation périnéale par un kinésithérapeute, avec programme d'exercices à domicile, peut être nécessaire, pour renforcer les muscles du plancher pelvien.

8.7 En gynécologie et obstétrique

Tableau 22 Etudes cliniques

Auteur, année, réf, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Barabas 1966 UK Ehlers-Danlos syndrome: associated with prematurity and premature rupture of fetal membranes; possible increase in incidence	Décrire les manifestations obstétriques chez les SED	Série de cas Niveau 4 Grade C	18 patients avec SED	NA	Prématurité ; rupture prématurée des membranes ;	Prématurité
Ainsworth 1993 USA A survey of patients with Ehlers-Danlos syndrome.	Décrire les manifestations obstétricales des SED	Etude de cohorte Niveau 4 Grade C	151 patients avec SED	Questionnaire	Rupture prématurée des membranes ; complications du postpartum ; saignement important ; déchirure du col ; épisiotomie du 4 ^{ème} degré ; prolapsus utérin ; hystérectomie	Rupture spontanée des membranes et risque de complications en postpartum

Auteur, année, réf, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Lumley 1994 Psychosocial functioning in the Ehlers-Danlos syndrome. USA	Evaluer les effets psychosociaux du SED	Série de cas Niveau 4 Grade C	48 patients avec SED	Interviews	Grossesse ; rupture de l'utérus induite par la grossesse ; fausse couche, rupture prématurée des membranes ; déchirure de la paroi vaginale	Déchirure et rupture de l'utérus et du vagin ; risque de fausses couches dans les SEDcs, classique-like et hypermobiles
De vos 1999 Belgique Preterm premature rupture of membranes in a patient with the hypermobility type of the Ehlers-Danlos syndrome. A case report.	Evaluer le risque de prématurité dans les SEDhs	Rapport d'un cas Niveau 4 Grade C	Patiente de 33 ans ; SEDh	NA	Ménométrorragies ; conseil génétique pré-conceptuel ; cerclage prophylactique ; risque d'incompétence cervicale ; rupture des membranes à 23 semaines ; chorioamnionite ;	Risque de rupture prématuré des membranes, mise en place d'un cerclage
Lind 2002 Hollande Pregnancy and the Ehlers-Danlos syndrome: a retrospective study in a Dutch population.	Décrire l'évolution des grossesses dans les SED	Etude rétrospective Niveau 4 Grade C	46 femmes avec SED	NA	Conseil pré-conceptionnel ; avortements tardifs ; pré-éclampsie ; prématurité ; rupture prématurée des membranes ; hémorragie du postpartum	Prématurité, rupture prématurée des membranes principalement dans les SEDhs ; hémorragie du postpartum surtout chez les SEDcs ; douleurs pelviennes surtout chez les SED II, III et IV ; mort fœtale à 24 semaines chez les SED classic-like

Auteur, année, réf, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Hakim 2005 UK Local anaesthetic failure in joint hypermobility syndrome	Discuter l'échec de l'anesthésie locale dans le SEDh	Lettre Niveau 4 Grade C	SEDh	NA	Echec partiel ou complet de l'anesthésie locale dans les procédures obstétriques	Echec de l'anesthésie locale
Egging 2008 Hollande Analysis of obstetric complications and uterine connective tissue in tenascin-X-deficient humans and mice	Analyser les complications obstétriques et utérines chez les femmes déficitaires en ténascine X	Série de cas Niveau 4 Grade C	7 femmes avec déficit en ténascine X	Examen clinique	Extraction utérine après prolapsus vaginal ; hémorragie du postpartum ; prolapsus utérin	Prolapsus vaginal ou utérin fréquent
Castori 2012 Italie Gynecologic and obstetric implications of the joint hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type) in 82 Italian patients.	Décrire les manifestations gynécologiques et obstétriques des SEDhs	Etude de cohorte Niveau 2 Grade B	82 patientes avec SEDh	NA	Dysménorrhée ; douleur pelvienne ; ovaires polykystiques ; kystes de l'endomètre ; fibromes utérins ; endométriose ; dyspareunie ; fausses couches ; rupture prématurée des membranes ; voie vaginale le plus souvent ; épisiotomie ; anesthésie épidurale ; hémorragie du postpartum ; prolapsus utérin	Douleur pelvienne possible ; fausses couches et rupture prématurée des membranes fréquentes

Auteur, année, réf, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Hurst 2014 USA Obstetric and gynecologic challenges in women with Ehlers-Danlos syndrome.	Décrire la prise en charge gynécologique et obstétricale dans les SED	Etude transversale Niveau 4 Grade C	1225 femmes avec un SED	Questionnaire en ligne	Fausses couches spontanées ; grossesse ectopique ; endométriose, syndrome des ovaires polykystiques ; léiomyome ; anomalie utérine ; col anormal ; trompe de Fallope endommagée ; saignements entre les cycles ; kyste ovarien et prolapsus utérin	Troubles de la fertilité et fausses couches spontanées
Hugon-Rodin 2016 France Gynecologic symptoms and the influence on reproductive life in 386 women with hypermobility type ehlers-danlos syndrome: a cohort study.	Décrire les symptômes gynécologiques chez les patientes avec SEDh	Etude de cohorte Niveau 2 Grade B	386 femmes avec SEDh	Examen clinique	Ménorragie ; douleur pelvienne ; dysménorrhée ; dyspareunie ; prématurité ; fausses couches spontanées ; endométriose	Essentiellement douleur pelvienne et ménorragie
Sudelin 2016 Suède Pregnancy outcome in joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome	Décrire les suites obstétricales dans les SED et les syndromes d'hypermobilité articulaire	Etude de cohorte, comparative Niveau 2 Grade B	314 femmes avec SED ou syndrome d'hypermobilité articulaire	NA	Pas de rupture prématurée des membranes ; risque de travail anticipé ; taux de césarienne similaire	Suites obstétricales comparables

Auteur, année, réf, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Kuczkowski 2003 USA Labor analgesia for the parturient with an uncommon disorder: a common dilemma in the delivery suite.	Décrire les considérations anesthésiques dans les SED chez les parturientes en salle de travail	Avis d'expert Niveau 4 Grade C	Parturientes avec SED	Prise en charge anesthésique	Plusieurs protocoles anesthésiques locaux chez les parturientes (épidurales ou médullaires, épidurale + médullaire) ; tenir compte de la fonction respiratoire et cardiaque en cas d'anesthésie générale, pressions basses en peropératoire, privilégier la ventilation spontanée	Pas de recommandation pour le choix de l'anesthésie (locorégionale vs générale). A discuter selon le rapport bénéfice-risque individuel

Tableau 23 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Parry, 1998 USA Premature rupture of the fetal membranes	Caractériser les ruptures prématurées de membranes	Non	Non	NA	Faiblesse des membranes ; rupture des fibres de collagène ; anomalie de la structure du collagène et augmentation de sa dégradation	Rupture des membranes par atteinte du collagène
Volkov 2007 Israel Ehlers-Danlos syndrome: insights on obstetric aspects	Caractériser les manifestations obstétriques des SED	Non	Non	NA	Déchirures vaginales étendues ; déhiscence de l'épisiotomie ; déchirure du périnée ; hémorragie du postpartum ; rupture prématurée des membranes ; prématurité ; anesthésie spinale	Déchirures vaginales ou utérines avec hémorragie du

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						postpartum et rupture des membranes

Tableau 24 Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Wiesmann 2014 Allemagne Recommendations for anesthesia and perioperative management in patients with Ehlers-Danlos syndrome(s).	Proposer des recommandations pour l'anesthésie générale, obstétrique, locale	Oui <u>Date</u> : 2013 <u>Bases de données</u> : Pubmed, Embase <u>Mots clés</u> : Ehlers-Danlos (OR) EDS (AND) anesthesia (OR) anaesthesia (OR) perioperative management	Non	Non	Patients avec SED	Pas de recommandations à haut niveau de preuve ; évaluer le risque individuel <u>Préopératoire</u> : examen clinique complet, conseil génétique, antécédents hématologiques ; difficultés d'intubation ; résultats de laboratoire généralement normaux ; antécédents anesthésiques (inefficacité des anesthésiques locaux, échec des blocs locaux ou régionaux) ; doppler <u>Peropératoire</u> : privilégier le monitoring non invasif surtout en cas de chirurgie programmée ; installation peropératoire appropriée ; protection oculaire selon le type de SED ; ventilation au masque à privilégier ; éviter les intubations répétées ; sonde

					<p>endotrachéale de petit calibre ; préférer une laparotomie à une coelioscopie ; utilisation d'amines vasopressives et de cristalloïdes ; auto-transfusion à discuter en cas de chirurgie lourde ; anesthésie générale réalisable ; pas de garrot si possible ; pas d'accès veineux central, ni de ponction artérielle si possible dans SED IV ; cathétérisation veineuse centrale échoguidée recommandée ; éviter les vasodilatateurs ; privilégier l'accès par la jugulaire</p> <p><u>Anesthésie locale et régionale</u> : pas de recommandation ; pas d'anesthésie neuroaxiale dans SED type IV ; discussion avec le patient ; céphalée post-ponction postdurale ; kyste de Tarlov contre-indication à une anesthésie épidurale ou médullaire ; IRM pré-interventionnelle ; anesthésie régionale périphérique indiquée dans la chirurgie orthopédique ; pas de bloc périphérique dans les SED type IV ; anesthésiques topiques locaux possiblement inefficaces</p> <p><u>Anesthésie obstétrique</u> : auto-transfusion à discuter ; éviter si possible l'anesthésie régionale neuraxiale ; rémifentanyl IV contrôlé par le patient ; oxyde nitreux à discuter au cas par cas</p> <p><u>Postopératoire</u> : mobilisation précoce du patient ; prévention des nausées et vomissements</p> <p><u>Anesthésie ambulatoire</u> : monitoring au moins 24h</p>
--	--	--	--	--	---

8.7.1 Prise en charge gynécologique médicale

Symptomatologie gynécologique

Il est important de bien typer le SED NV d'une patiente pour conseiller au mieux les gynécologues dans leur prise en charge.

En effet les symptômes et les complications ne sont pas les mêmes selon le type de SED NV : la fragilité tissulaire est différente selon les types (171).

Les saignements anormaux, la dysménorrhée et la dyspareunie sont les plaintes gynécologiques les plus courantes chez les patients présentant une SEDh. Elles présentent volontiers des saignements menstruels abondants (ménorragies) (2,172) et une dyspareunie/rerelations sexuelles douloureuses (62,169,172), probablement due à une réduction de la sécrétion vaginale (62).

Une étude (69) a montré que les femmes fertiles avec un SEDh (50%) présentaient souvent des troubles menstruels mineurs avec irrégularité et ménométrorragies. La dysménorrhée était la caractéristique la plus pertinente, observée chez plus de 80% des patients avec une intensité moyenne de 8/10, correspondant à une douleur intense. La dyspareunie et / ou la vulvodynie ont également compliqué les douleurs pelviennes dans près d'un tiers des cas (69). Le(s) mécanisme(s) conduisant à la douleur pelvienne est en grande partie inconnu dans le SEDh. Cette étude n'a identifié que dans quelques cas seulement des causes sous-jacentes possibles, notamment les ovaires polykystiques, les maladies de l'endomètre, les fibromes utérins et les muqueuses sèches. La fréquence de certaines de ces caractéristiques, telles que l'endométriose et la sécheresse vaginale, est sous-estimé dans l'échantillon par rapport aux études précédentes (169,173). K

Hugon-Rodin et al., (172) décrit les symptômes gynécologiques et obstétricaux dans une large cohorte de femmes atteintes de SEDh, l'auteur suggère que la plupart des femmes présentent des symptômes gynécologiques importants et que peu de complications graves surviennent pendant la grossesse.

Une récente revue complète de la littérature a révélé que la dysménorrhée sévère touchait entre 2 et 29% des femmes et que la dysménorrhée était négativement associée à l'âge et à la parité des femmes (174). Des ecchymoses et des saignements faciles sont fréquemment décrits dans les SEDh, résultant d'une fragilité des capillaires et du tissu conjonctif périvasculaire plutôt que d'un dysfonctionnement hémostatique (172). Une incidence élevée de dyspareunie nuit également à la vie sexuelle de ces femmes. La combinaison de ces symptômes suggère fortement l'endométriose. Certains auteurs suggèrent que l'endométriose puisse être sur-diagnostiquée chez les patients atteints de SEDh en raison de rapports sur des douleurs chroniques et des saignements (172).

Les résultats stratifiés selon les trois plus fréquents types de syndrome d'Ehlers-Danlos - classique, hypermobile, vasculaire - ont permis de tirer des conclusions sur leurs différences de taux de complications obstétriques et gynécologiques (171). Les femmes atteintes du syndrome Ehlers-Danlos de type vasculaire ont signalé les saignements menstruels les plus abondants, y compris le taux le plus élevé de saignements inter-menstruels et de saignements menstruels. La dysménorrhée est davantage associée au SEDh, alors que la dyspareunie est plus fréquente chez les femmes atteintes de syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire. Les mécanismes à l'origine des dysfonctionnements obstétricaux et gynécologiques chez les femmes atteintes du syndrome d'Ehlers-Danlos sont probablement liés à des anomalies des tissus conjonctifs (171). Une distension excessive du myomètre

utérin peut entraîner une altération de sa contractilité, une dysménorrhée et des saignements utérins (171).

Il a été démontré que la fragilité des vaisseaux sanguins dans le syndrome d'Ehlers-Danlos entraînait des saignements et des ecchymoses faciles. Il est donc possible que ces vaisseaux fragiles entraînent également des cycles menstruels anormaux, en particulier des règles abondantes ainsi que des saignements entre les règles (171).

Tableau XX: Fréquences des symptômes gynécologiques en fonction des différents types de SEDh/c

<i>Type de SED</i>	<i>Symptômes gynécologiques</i>	<i>Fréquence</i>	<i>Références</i>
SEDh	Règles irrégulières	46,3%-47,2%	Castori+Hurst (171,175)
SEDh	Ménométrorragies	22% -76% 53,7%	Hugon-Rodin + Castori (172,175)
SEDh	Dysménorrhées	72% -82,9% -93,6%	Hugon-Rodin + Castori + Hurst (171,172,175)
SEDh	Dyspareunie	31,7% - 38% - 78%	Castori + Hugon-Rodin + Hurst (171,172,175)
SEDh	Ovaires micropolykystiques	13,4%- 24,7%	Castori + Hurst (171,175)
SEDh	Endométriose	4,9% - 6% - 21,8%	Castori + Hugon-Rodin+Hurst (171,172,175)
SEDh	Fibrome utérin	8,50%	Castori (175)
SEDh	Hypertrophie de l'endomètre	2,40%	Castori (175)
SEDh	Kyste de l'endomètre	2,40%	Castori (175)
SEDh	Infertilité	47,60%	Hurst (171)
SEDh	Prolapsus génital	Elevée (mais OR inconnu) chez les patientes avec un antécédent d'épisiotomie	(175)
SEDh	Sècheresse vaginale	Mal évalué	(171,175)

<i>Type de SED</i>	<i>Symptômes gynécologiques</i>	<i>Fréquence</i>	<i>Références</i>
SEDc	Règles irrégulières	47,50%	Hurst (171)
SEDc	Dysménorrhées	90,50%	Hurst (171)
SEDc	Ovaires micropolykystiques	19,40%	Hurst (171)
SEDc	Endométriose	29,00%	Hurst (171)
SEDC	Infertilité	34,80%	Hurst (171)

Prolapsus

Les prolapsus pelviens représentent des complications communes. Il n'existe pas d'étude de la prévalence du prolapsus génital selon le type de SED NV et avec un groupe contrôle de femmes non SED et en utilisant une stadification moderne (POPQ-ICS). Il est probable que seulement certains sous types de SED NV soient associés à un sur-risque de prolapsus génital. Il faut des groupes contrôles non SED car c'est une pathologie fréquente (20-40% des femmes ayant accouché ont un élément de prolapsus mais souvent asymptomatique. Donc une évaluation des symptômes est également indispensable.

Prise en charge gynécologique médicale

Les dispositifs intra-utérins doivent être employés avec précaution surtout en cas de grande fragilité tissulaire (SEDc, SED vasculaire et formes rares de SED NV). L'utilisation d'un implant est à discuter. Il doit être adapté à l'état cutané et au risque hémorragique de la patiente (69,172,176).

Chez certaines femmes, ces symptômes peuvent majorer l'invalidité et pourraient s'améliorer avec l'utilisation de pilules progestatives seule (172). Les résultats d'une étude suggèrent que, lorsque les troubles menstruels sont traités et atténués soit par les contraceptifs hormonaux combinés soit par les pilules progestatives seules, les symptômes des SEDh s'améliorent et les femmes rapportent moins de fatigue. Il existe dans la littérature des données contradictoires sur les effets des hormones sur le tissu conjonctif, la laxité articulaire et les tendons. Il a été démontré que l'œstradiol diminue la formation de collagène dans les tendons après un exercice (177). La laxité articulaire augmente pendant la grossesse chez certaines femmes. Une autre étude de moindre envergure a révélé une augmentation de la laxité du genou pendant l'ovulation par rapport à la phase lutéale, mais aucun changement significatif au cours des phases du cycle menstruel (178). Un essai clinique prospectif sur l'effet des traitements hormonaux serait utile pour déterminer le rôle des œstrogènes et des progestatifs sur divers symptômes du SEDh (172).

8.7.2 Prise en charge chirurgicale

8.7.2.1 Anesthésie / réanimation

Il n'y a aucune contre-indications majeures pour l'anesthésie générale et locorégionale dans le SEDh (175). Les choix sont conditionnés par les modifications hémodynamiques en cas de dysautonomie, la résistance aux l'anesthésiques locaux et le risque d'hématomes / saignements (179).

8.7.2.2 Anesthésie et techniques chirurgicales

En préopératoire, l'examen clinique doit être complet avec évaluation du risque hémorragique et des difficultés d'intubation. L'anesthésiste doit recueillir les antécédents anesthésiques personnels de la patiente et notamment les antécédents hémorragiques, de fragilité tissulaire et la réponse aux anesthésiques locaux et aux blocs loco-régionaux.

En peropératoire, l'équipe du bloc doit être vigilante à l'installation et à la mobilisation de la patiente sur la table opératoire pour réduire les points de compression et le risque de luxation : positionnement prudent des jambes dans les étriers, écartement des bras prudent et mobilisation prudente du cou.

Les mesures suivantes sont recommandées (180) :

- L'Anesthésie Générale (AG) est à éviter autant que possible chez la femme enceinte et plus particulièrement lors de la césarienne du fait du risque de morbidité/mortalité accru par rapport à l'anesthésie-loco-régionale (ALR), sauf indication particulière. Cette indication particulière de l'AG peut être le cas du SED vasculaire et des SED NV avec fragilité vasculaire démontrée (car risque d'hématome périmédullaire en cas l'ALR) mais pas du tout en cas de SEDh.
- De ce fait, l'anesthésie loco-régionale centrale (rachianesthésie et anesthésie péridurale) est recommandée. En cas de nécessité (état de choc, hypotension,...) les amines vasopressives et les cristaalloïdes sont possibles. Certaines études déconseillent l'utilisation de vasodilatateurs, sauf bien évidemment en cas de nécessité vitale (HTA/pré-éclampsies notamment).
- Privilégier un monitoring non invasif

8.7.3 Prise en charge obstétricale

8.7.3.1 Suivi de grossesse

La grossesse est parfois mal vécue par les femmes porteuses de SEDh en raison des limitations et des souffrances physiques induites. Le risque de transmission génétique est à discuter si possible en prénatal. Un suivi psychologique peut être proposé.

La grossesse et le post-partum sont à risque de complications dans certains types de SED NV. Ces complications peuvent être anticipées.

La planification de la grossesse, un suivi dans une structure adaptée, une bonne connaissance des complications possibles et un suivi pluridisciplinaire permettent de diminuer les risques.

Il est important de bien typer le SED NV d'une patiente pour conseiller au mieux les obstétriciens dans leur prise en charge.

En effet les symptômes et les complications ne sont pas les mêmes selon le type de SED NV : la fragilité tissulaire est différente selon les types.

Les fausses-couches spontanées, la naissance prématurée et les grossesses extra-utérines pourraient être un plus fréquentes chez les femmes atteintes du syndrome d'Ehlers-Danlos que dans la population générale. Il est donc raisonnable de surveiller les femmes enceintes atteintes de syndrome d'Ehlers-Danlos précocement avec réalisation d'une échographie afin de confirmer une grossesse intra-utérine et de surveiller la longueur du col utérin au deuxième trimestre. Les anomalies cervicales pourraient être une des principales causes potentielles d'accouchement prématuré (172).

Une consultation de suivi est organisée mensuellement jusqu'à 34 SA puis toutes les semaines ou tous les 15 jours selon le tableau clinique. Les patientes sont informées des risques de complications éventuelles et savent qu'il faut consulter rapidement en cas de douleurs ou de saignements. Dans les SED NV, les principaux risques sont la prématurité par rupture prématurée des membranes et la déchirure périnéale au moment de l'accouchement.

Il n'y a pas de mise en place systématique d'un cerclage prophylactique. L'indication de cerclage est posée après mesure du col à l'échographie du premier trimestre et vers 16 SA : si le col est inférieur à 25 mm, le cerclage peut être discuté. Un examen clinique ou échographique du col est systématique à partir de 28 SA. L'instauration de corticoïdes (2 ampoules de Célestène chronodose 2 jours de suite) en intramusculaire est à discuter avec la patiente vers 32 SA en fonction du risque d'accouchement prématuré. La fin de grossesse peut être difficile avec augmentation de la fréquence des (sub)luxations/entorses et difficultés à la mobilisation, en particulier en cas de prise de poids importante.

Patientes avec un SED classique

Un suivi tout au long de la grossesse est justifié (22). L'accouchement prématuré serait plus probable lorsque le fœtus est affecté et est principalement due à la rupture prématurée des membranes (22). La présentation par le siège serait plus fréquente si le bébé est affecté. Après l'accouchement, un prolapsus pelvien entraînant une incontinence urinaire / rectal peut survenir en raison de la fragilité et de l'extensibilité des tissus. Le traitement du prolapsus pelvien symptomatique reste problématique dans les SEDcs (22) mais aucune étude actuellement ne permet de donner une prévalence fiable du prolapsus dans cette population par rapport à une population témoin.

Patientes avec un SED hypermobile

Une étude (175) a montré des patientes avec un SEDh : 16,1% des fausses couches, 6,5% d'interruptions volontaires de grossesse, 10,7% d'accouchements prématurés, probablement dus à une rupture prématurée des membranes (PROM) et 66,7% d'accouchements à terme.

- La plupart des fausses couches sont survenues au cours du premier trimestre et ont été considérées comme non liées au trouble sous-jacent.
- Parmi les six interruptions volontaires de grossesse, quatre ont été pratiquées pour des raisons sociales et psychologiques et deux, pour une aggravation intolérable de l'état pathologique.

- Tous les accouchements (prématurés et à terme) ont conduit à de bons résultats : pas de mortalité ni d'événement hypoxique / ischémique fœtal / néonatal.

L'étiologie des fausses couches n'est pas claire. Une explication possible pourrait être un défaut d'implantation (175). Il y a actuellement aucun élément tangible permettant d'attribuer au SEDh un sur-risque de complications à la grossesse.

8.7.3.2 Accouchement

L'accouchement peut être programmé pour faciliter la prise en charge dans certains types de SED NV. Au cours de l'accouchement, une anesthésie locale ou loco-régionale (épidurale) est possible. En cas de nécessité (périnée fragile), une épisiotomie peut être réalisée. Si l'accouchement est réalisé par voie basse, le travail doit être géré comme celui d'un utérus cicatriciel.

La césarienne est préconisée en cas d'instabilité maternelle ou pour toutes autres causes maternelles ou fœtales habituelles. La technique chirurgicale est la suivante : incision cutanée prudente avec réalisation d'un point en X de chaque côté de l'incision, césarienne selon la technique de Pfannenstiel et sutures cutanées par des fils non résorbables (Ethibon 3/0) avec points séparés rapprochés. Les agrafes sont contre-indiquées. Les points sont laissés en place 2-3 semaines. Les fils sont à retirer selon le schéma suivant : 1 sur 2 après 2 semaines, le reste après 3 semaines ou jusqu'à cicatrisation (72,134,171,181–186).

L'indication de la césarienne varie d'un pays à l'autre et entre les hôpitaux d'un même pays. Sundelin et al, 2017, n'ont trouvé aucune preuve d'augmentation du risque d'accouchement par césarienne chez les femmes atteintes de SEDh par rapport aux témoins (184).

Il existe des controverses non résolues sur le choix entre un accouchement par césarienne et un accouchement vaginal dans les SEDh. Ces controverses sont principalement dues à la rareté des études sur un nombre significatif de patients présentant des phénotypes homogènes. Il n'existe pas de recommandation sur le mode d'accouchement optimal (172). Des saignements sévères - en particulier chez les patients présentant une fragilité vasculaire - doivent toujours être anticipés (172). La césarienne électorale est préférable chez les patients présentant un risque élevé de complications (172).

La décision finale de voie d'accouchement doit être prise en fonction de la balance bénéfique/risque entre :

- Les risques de l'accouchement voie basse : rupture utérine (en principe seulement dans les SED vasculaires), déchirure de la paroi vaginale, lésion périnéale difficile à suturer et cicatrisant difficilement
- Les risques de la césarienne : hémorragie de la délivrance, tissu utérin fragile difficile à suturer et large cicatrice utérine

(Prise en charge obstétricale des patientes porteuses d'un SEDh, A. Benachi, C. Fisher, F. Mercier).

Par ailleurs, une aggravation des symptômes musculo-squelettiques et / ou systémiques pendant la grossesse peut parfois justifier une césarienne (175).

La péridurale, même s'il elle peut poser des difficultés techniques dans ce contexte de SED notamment vasculaire ± des risques hémorragiques locaux, limite fortement ces contraintes

hémodynamiques et donc limite les risques de rupture vasculaires qui en découlent. Dans certains pays, l'utilisation de protoxyde d'azote à 50% de fraction inspirée par inhalation est une alternative courante à l'analgésie pendant le travail.

En préopératoire, l'examen clinique doit être complet avec évaluation du risque hémorragique et des difficultés d'intubation. L'anesthésiste doit recueillir les antécédents anesthésiques personnels de la patiente et notamment les antécédents hémorragiques, de fragilité tissulaire et la réponse aux anesthésiques locaux et aux blocs loco-régionaux.

En peropératoire, l'équipe du bloc doit être vigilante à l'installation et à la mobilisation de la parturiente sur la table opératoire pour réduire les points de compression et le risque de luxation maternelle : positionnement prudent des jambes dans les étriers (en particulier quand l'anesthésie loco-régionale (ALR) est en place), écartement des bras prudent et mobilisation prudente du cou. Dans tous les cas de SEDh et notamment en cas d'option voie vaginale entraînant une ALR de durée prolongée (vs. Césarienne), il faut veiller à changer très régulièrement la patiente de position qui risque sinon sous ALR de ne pas sentir les points de compression en particulier s'il y a un bloc moteur associé (d'où l'importance d'utiliser des solutions très diluées d'anesthésique local associé à un morphinique pour rechercher une ALR avec "zéro" bloc moteur si possible).

8.7.3.3 Post accouchement

Outre le risque général d'hémorragie, une série de complications théoriques peuvent être identifiées pour toutes les options d'accouchement : (i) réponse anormale aux manœuvres de Valsalva en cas de dysautonomie lors d'un accouchement vaginal non opératoire, (ii) lésion périnéale et mauvaise cicatrisation pour l'accouchement par voie instrumentale (vaginale) et (iii) un risque accru de complications postopératoires internes et cutanées pour la césarienne. Le postpartum est une période à risque de complications et nécessite une surveillance accrue, à adapter en fonction du type de SED NV: hémorragie par déchirure du col, déchirure du périnée, déhiscence de l'épisiotomie, troubles de cicatrisation, saignements utérins, infections. Les implants progestatifs peuvent être contre-indiqués. On prescrira plutôt des oestro-progestatifs.

Une prévention thromboembolique (Lovenox 40 mg/j 4-6 semaines et bas de contention 6-8 semaines est à mettre en place en cas de risque thromboembolique mais pas en systématique si la patiente se mobilise.

Une rééducation périnéale est préconisée pour réduire le risque de prolapsus vaginal ultérieur (184).

En cas de SED hypermobile (175) :

Il existe un risque d'environ 1/5 d'hémorragies péri et post-partum, quel que soit le mode d'accouchement, et un taux élevé de difficultés de cicatrisation lors des accouchements par césarienne et par voie vaginale avec épisiotomie (175). Dans tous les cas, les hémorragies, bien qu'elles aient parfois provoqué une hypovolémie, ont toujours été gérées avec succès sans complications. Par conséquent, toutes les options d'accouchement ont présenté un nombre très limité de complications locales et systémiques à court terme (175). Les complications post-partum les plus courantes comprenaient une cicatrisation anormale (retardée avec formation de cicatrice atrophique ou formation de chéloïde) après une

épisiotomie ou une césarienne (46,1%), des hémorragies péri ou post-partum (19,4%), prolapsus utérin (15,3%), prolapsus vésical (15,3%) et prolapsus rectal (11,1%), thrombose veineuse profonde (4,2%) et luxation du coccyx (1,4 %). Dans tous les cas, les hémorragies péri et post-partum ont été traitées avec succès et aucune dégradation de l'état de santé n'a été enregistrée. Aucun cas de rupture utérine n'a été enregistré (175).

Une aide à domicile peut être nécessaire lors du retour (fatigue post-partum).

8.7.4 Consultation pré-conceptionnelle

Des consultations pré-conceptionnelles sont recommandées chez toutes les patientes.

Une consultation pré-conceptionnelle permet d'aborder les antécédents personnels de fausses couches spontanées et de grossesse ectopique, les risques personnels de prématurité et les possibles complications du péri et postpartum en cas de SED NV (176,187). Elle est indiquée lorsque le diagnostic de SED NV est connu. La consultation permet une adaptation des traitements en vue de la grossesse et notamment les traitements antalgiques.

Des informations sont transmises à la patiente et son conjoint (ou sa famille) sur les difficultés de la grossesse et les risques encourus.

Une évaluation précoce de l'infertilité chez les femmes atteintes du syndrome d'Ehlers-Danlos devrait être envisagée, de même qu'un conseil génétique pré-conceptionnel.

Ces consultations permettent d'aborder prudemment les questions sur les technologies de don de gamètes, de diagnostic préimplantatoire et de diagnostic prénatal précoce, selon le cas et seulement pour les cas où une anomalie génétique a été mise en évidence (171).

Planification de la grossesse

Il est important que les patients SEDh soient entourés et soutenus dans leur choix concernant la planification d'une grossesse. Il est important pour les patients atteints de SEDh de trouver un équilibre entre activité et repos (189). Un soutien social et psychologique, l'ergothérapie, la kinésithérapie et éventuellement un spécialiste de la réadaptation peuvent être nécessaires pour aider les individus à mieux comprendre et gérer le SEDh. Les mères avec un SEDh doivent faire face aux exigences communes de la maternité et de leur état de santé (189). La relation entre SEDh et les changements liés à la grossesse apparaît complexe et, pour le moment, l'évolution de la maladie pendant la grossesse semble imprévisible (93).

Synthèse

Prise en charge en gynécologie et obstétrique

Les saignements anormaux (ménorragies), la dysménorrhée et la dyspareunie / vulvodynie sont les plaintes gynécologiques les plus courantes (particulièrement dans les SEDh). La contraception hormonale n'est pas contre-indiquée et permet parfois d'améliorer les symptômes.

Les dispositifs intra-utérins doivent être employés avec précaution.

L'utilisation des implants progestatifs est peu indiquée et à discuter en fonction de l'état cutané et du risque hémorragique. On prescrira plutôt des oestro-progestatifs.

Les prolapsus pelviens représentent des complications fréquentes.

La grossesse et le post-partum sont à risque de complications (en particulier en cas de fragilité tissulaire documentée) : les principaux risques sont la prématurité par rupture prématurée des membranes et les déchirures périnéales au moment de l'accouchement. La planification de la grossesse, un suivi dans une structure adaptée, et un suivi pluridisciplinaire permettent de diminuer ces risques. Une consultation de suivi est organisée mensuellement jusqu'à 34 SA, puis toutes les semaines ou tous les 15 jours selon les cas. Les indications de cerclage sont les mêmes que pour les grossesses des patientes indemnes de SED NV.

Il est important de bien typer le SED NV pour conseiller au mieux les obstétriciens dans leur prise en charge (fragilité tissulaire variable).

Les choix anesthésiques sont conditionnés par les antécédents : dysautonomie, résistance aux anesthésiques locaux et aux blocs loco-régionaux, risque hémorragique, difficultés d'intubation, fragilité tissulaire. Le risque individuel des patientes sera, au mieux, évalué en concertation avec les spécialistes des SED NV.

Les accouchements peuvent être dystociques. Ils peuvent être programmés pour faciliter la prise en charge, cependant les maturations du col sont à éviter et l'accouchement spontané à privilégier.

Un accouchement vaginal spontané est privilégié en première intention dans la plupart des cas. Si l'accouchement est réalisé par voie basse, le travail doit être géré comme celui d'un utérus cicatriciel.

La césarienne est préconisée en cas d'instabilité maternelle ou de toutes autres complications maternelles ou fœtales.

Le postpartum est une période à risque de complications et nécessite une surveillance accrue, à adapter en fonction des antécédents de fragilité tissulaire : hémorragie par déchirure du col, déchirure du périnée, déhiscence de l'épisiotomie, défaut de cicatrisation, saignements utérins, infections...

Une rééducation périnéale est préconisée pour réduire le risque de prolapsus ultérieur.

Une aide à domicile peut être nécessaire lors du retour (fatigue post-partum).

Des consultations pré-conceptionnelles sont recommandées chez certaines patientes (fragilité tissulaire particulière et documentée, conseil génétique, possibilité de DPN...). Il est à noter

qu'en l'absence de cause génétique identifiée, les procédures de DPN et DPI ne sont pas réalisables.

Urgence, anesthésie et réanimation

Tableau 25 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Malfait 2009 Belgique Bleeding in the heritable connective tissue disorders: mechanisms, diagnosis and treatment	Décrire les aspects cliniques des saignements et des contusions dans les pathologies héréditaires du tissu conjonctif ; les aspects diagnostiques et thérapeutiques relatifs à ces saignements	Non	NA	Pathologies héréditaires des tissus conjonctifs (TC)	<p><u>Mécanismes</u> : Anomalies de la coagulation ; dysfonctionnements plaquettaires</p> <p><u>Description clinique</u> : Contusion, saignement des gencives, saignements prolongés après procédures chirurgicales ou dentaires, ménorragie ; épistaxis, pétéchie, hématurie, hémoptysie, hémarthrose rares</p> <p><u>Aspects diagnostiques</u> : bilan de coagulation (agrégation plaquettaire, facteurs de coagulation) normal ; du temps de saignement</p> <p><u>Aspects thérapeutiques</u> : Réduire le risque de lésions vasculaires ; règles hygiéno-diététiques ; contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires (tabac, HTA, dyslipidémie, obésité, diabète de type 2) ; fermer la peau en deux plans ; sutures profondes réalisables ; supplémentation en vitamine C ; sutures superficielles en place 2 fois plus longtemps que d'habitude, pas de traitement étiologique disponible en cas de saignement, bandage ou protection sur le front, les genoux et les tibias ; éviter les traitements</p>	Bilan de coagulation à réaliser ; contrôler des facteurs de risque ; éviter les traitements anticoagulants et les procédures invasives le plus possible

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
					anticoagulants et antiagrégants plaquettaires, les AINS ; privilégier le paracétamol et les AINS inhibiteurs de Cox1 ; pas d'artériographie / cathétérisation : angiographie échoguidée, éviter la chirurgie le plus possible, bilan de coagulation complet ; β -bloquants ; analogue de la vasopressine en IV, sous-cutané ou par spray nasal ; utilisation périopératoire de facteur VIIa recombinant	

Tableau 26 Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Rombaut 2012 Belgique Muscle-tendon tissue properties in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome.	Décrire les propriétés passives des fléchisseurs plantaires et le bilan à réaliser dans les SEDhs	Etude comparative Niveau 2 Grade B	25 patientes avec SEDh	Questionnaire, dynamomètre ; examen clinique	Entorse de cheville, port de matériel (bandage, appareil orthopédique, chaussures orthopédiques), douleur au pied / jambe ; flexion plantaire 20°, dorsiflexion 10° au niveau de la cheville ; rigidité du tendon achilléen ;	Entorse de la cheville, nécessité de port de matériel
Berglund 2005 Suède Foot pain and disability in	Décrire les atteintes pédiatriques des SED	Etude comparative Niveau 2 Grade B	136 patients avec SED	Questionnaire MFPDS, FSQ,	Instabilité et douleurs du pied, luxation ; bursite ; entorse	Indications chirurgicales : douleur, luxation, entorse

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
individuals with Ehlers-Danlos syndrome (EDS): impact on daily life activities.						
Morlino 2017 Italie Refining patterns of joint hypermobility, habitus, and orthopedic traits in joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type	Décrire les manifestations cliniques du SEDh	Etude rétrospective Niveau 4 Grade C	124 patients avec SED dans la cohorte de training, 65 dans la cohorte de validation	Examen clinique	Luxations, entorse ; rupture ligamentaire ; douleur chronique ;	Indications au traitement de type luxations, entorse et rupture ligamentaire
Wolf 2011 USA Impact of joint laxity and hypermobility on the musculoskeletal system	Décrire les syndromes de laxité articulaire	Non	Non	NA	Entorse de cheville, instabilité fonctionnelle ; autogreffe ou allogreffe de tendon pour augmenter la stabilité ; rupture de ligament croisé antérieur ; reconstruction ligamentaire ; autogreffe de tendon patellaire ; déplacement de la capsule inférieure en cas d'échec du programme de rééducation ; privilégier l'arthroscopie en 1 ^{er} ; reprise chirurgicale en ouvert avec allogreffe pour renforcer la capsule gléno-humérale	Traitement conservateur en 1 ^{er} en cas de luxation de l'épaule puis chirurgie en cas d'échec ; autogreffe en cas de reconstruction ligamentaire

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Arendt-Nielsen 1990 Danemark Insufficient effect of local analgesics in Ehlers Danlos type III patients (connective tissue disorder)	Décrire la réponse aux analgésiques locaux	Série de cas Niveau 4 Grade C	8 patients avec SEDh	Mesure des seuils douloureux au laser	Réduction du seuil analgésique après injection de lidocaïne	Sensibilité accrue à la douleur
Hakim, 2005 UK Local anaesthetic failure in joint hypermobility syndrome.	NA	Lettre Niveau 4 Grade C	Patient avec SEDh	NA	NA	Possible résistance à l'anesthésie locale chez les patients avec SEDh
Wegener, 2009 Hollande Effective plexus anaesthesia in a patient with Ehlers-Danlos syndrome type III.	Décrire la procédure de bloc de plexus dans les SEDh	Rapport de cas Niveau 4 Grade C	Patiante de 56 ans, avec SEDh, nécessitant une arthroplastie de l'articulation carpo-métacarpienne	Procédure de bloc de plexus brachial sous guidage échographique par approche supra-claviculaire	Injection de 20 mL de mépivacine 2% et 1mL de lidocaïne 1% ; blocage du plexus en 15 min ; antalgie postopératoire via le cathéter du plexus brachial (bupivacaïne 0,125%, 36h)	Anesthésie par bloc du plexus brachial faisable avec mépivacaïne faisable
Besselink 2010 Hollande Trachea rupture in tenascin-X-deficient	Décrire la rupture trachéale post-intubation chez un patient avec un SED	Rapport de cas Niveau 4 Grade C	Patiante de 41 ans, avec SED déficitaire en ténascine X, pris	Mise en place d'une sonde endotrachéale au cours d'une	Présence de bronchospasme ; emphysème sous-cutané étendu de la face au haut du torse ; sévère pneumomédiastin ; large pneumothorax bilatéral ; rupture	En cas de SED avec fragilité tissulaire, envisager une alternative à l'anesthésie générale

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
type Ehlers-Danlos syndrome.	avec déficit en ténascine - X		en charge pour luxation du genou	anesthésie générale	trachéale sur la paroi postérieure de 4 cm. Traitement conservateur avec mise en place d'une sonde endotrachéale et antibiotique prophylactique (céfotaxime, métronidazole) ; guérison de la rupture en 14j et extubation à 19j	(anesthésie locale) ou intubation trachéale à réaliser par un anesthésiste expérimenté avec une sonde du diamètre approprié et de la bonne longueur Associer une faible ventilation par pression positive

Tableau 27 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
De Paepe 2012 Belgique The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces	Décrire les manifestations cliniques du SED	Non	Non	Patients avec SED	Peau fragile ; luxations ou subluxations à répétition ; douleur chronique ; ecchymose, hématome ; saignements ; fatigue ; complications obstétriques ; rupture prématurée des membranes ; déchirures et lacérations vaginales ; complications chirurgicales (hernie, prolapsus, éviscérations), tendinite, ruptures artérielles de moyen calibre, luxation congénitale de hanche, perforation du sigmoïde, fistule carotido-caverneuse	Urgences traumatologiques (luxation, tendinite) ; complications vasculaires et gynécologiques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Colombi 2015 Italie Differential diagnosis and diagnostic flow chart of joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type compared to other heritable connective tissue disorders.	Décrire la prise en charge diagnostique des SEDhs	Non	Non	Patients avec SEDh	Luxations récidivantes ; bursite, ténosynovite ; douleur chronique ; saignement ; myopathie ; polyneuropathie ; atteintes vasculaires (dissection ou rupture), ecchymose ; rupture des organes internes ; régurgitations valvulaires ; prolapsus ou insuffisance mitrale ; acrocyanose	Urgences traumatologiques (luxations, bursite, ténosynovite) et complications cardiovasculaires

Tableau 28 Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Wiesmann 2014 Allemagne Recommendations for anesthesia and perioperative management in patients with Ehlers-Danlos syndrome(s).	Proposer des recommandations pour l'anesthésie générale, obstétrique, locale	Oui <u>Date</u> : 2013 <u>Bases de données</u> : Pubmed, Embase <u>Mots clés</u> : Ehlers-Danlos	Non	Non	Patients avec SED	Pas de recommandations à haut niveau de preuve ; évaluer le risque individuel <u>Préopératoire</u> : examen clinique complet, conseil génétique, antécédents hématologiques ; difficultés d'intubation ; résultats de laboratoire généralement

		<p>(OR) EDS (AND) anesthesia (OR) anaesthesia (OR) perioperative management</p>				<p>normaux ; antécédents anesthésiques (inefficacité des anesthésiques locaux, échec des blocs locaux ou régionaux) ; doppler</p> <p><u>Peropératoire</u> : privilégier le monitoring non invasif surtout en cas de chirurgie programmée ; installation peropératoire appropriée ; protection oculaire selon le type de SED ; ventilation au masque à privilégier ; éviter les intubations répétées ; sonde endotrachéale de petit calibre ; préférer une laparotomie à une coelioscopie ; utilisation d'amines vasopressives et de cristaalloïdes ; auto-transfusion à discuter en cas de chirurgie lourde ; anesthésie générale réalisable ; pas de garrot si possible ; pas d'accès veineux central, ni de ponction artérielle si possible dans SED IV ; cathétérisation veineuse centrale échoguidée recommandée ; éviter les vasodilatateurs ; privilégier l'accès par la jugulaire</p> <p><u>Anesthésie locale et régionale</u> : pas de recommandation ; pas d'anesthésie neuroaxiale dans SED type IV ; discussion avec le patient ; céphalée post-ponction postdurale ; kyste de Tarlov contre-indication à une anesthésie épidurale ou médullaire ; IRM pré-</p>
--	--	---	--	--	--	--

						<p>interventionnelle ; anesthésie régionale périphérique indiquée dans la chirurgie orthopédique ; pas de bloc périphérique dans les SED type IV ; anesthésiques topiques locaux possiblement inefficaces</p> <p><u>Anesthésie obstétrique</u> : auto-transfusion à discuter ; éviter si possible l'anesthésie régionale neuraxiale ; rémifentanyl IV contrôlé par le patient ; oxyde nitreux à discuter au cas par cas</p> <p><u>Postopératoire</u> : mobilisation précoce du patient ; prévention des nausées et vomissements</p> <p><u>Anesthésie ambulatoire</u> : monitoring au moins 24h</p>
<p>Wiesman 2013 Allemagne</p> <p>http://www.orphananesthesia.eu/en/rare-diseases/in-progress/cat_view/61-rare-diseases/60-published-guidelines/89-ehlers-danlos-syndrome.html</p>	<p>Proposer des recommandations anesthésiques pour les SED</p>	<p>Non</p>	<p>Non</p>	<p>Non</p>	<p>Patients avec SED</p>	<p>Pas de recommandation entre anesthésie locale et générale ; anesthésiques locaux parfois peu ou pas efficaces ; anesthésie médullaire avec précaution ; monitoring du bloc neuromusculaire avant induction ; éviter les accès veineux centraux et les ponctions artériels ; guidage échographique recommandé ; examen clinique complet (difficultés d'intubation, signes cardiologiques ; instabilité de la moelle spinale) ; prévoir des culots globulaires ; mobilisation adaptée ;</p>

						éviter les garrots ; utiliser des sondes endotrachéales de petit calibre ;
--	--	--	--	--	--	--

9.1 Identifications des différents types de SED NV

A l'arrivée d'un patient SED NV aux urgences il est primordial de faire un état des lieux des urgences vitales.

La précision du type de SED NV (idéalement par un centre de référence ou de compétence) conditionne la prise en charge optimale et permet d'anticiper les complications.

(Se référer au chapitre 4.2 Définition et classification, critères diagnostiques, diagnostics différentiels et aspects génétiques des syndromes d'Ehlers-Danlos Non Vasculaires (SED NV))

9.2 Aspects spécifiques, particularité de la prise en charge d'un patient SED

Les patients avec un SED NV nécessitent une préparation anesthésique spécifique avec une attention particulière sur l'installation du patient en salle, l'anticipation des difficultés d'intubation et la surveillance de la fragilité vasculaire (dans les types de SED NV à risque de complications vasculaires). Une anesthésie avec bloc nerveux périphérique peut être recommandée. La réalisation d'un bloc neuroaxial est possible mais doit être réalisée avec précautions pour éviter les complications de type céphalées post-brèches dure-mériennes (159).

Anesthésie Réanimation

Les précautions anesthésiques sont les suivantes :

- Réaliser une préparation anesthésique spécifique avec une attention particulière sur l'installation du patient en salle
- Pratiquer l'intubation la moins traumatique possible : il existe un risque de luxation de l'articulation temporo-mandibulaire ou de la trachée
- Tenir compte d'un excès de résorption des anesthésiants qui ont une action locale diffuse dans les tissus (134)

Cette partie se concentre sur les questions pertinentes pour l'anesthésie dans le cadre des chirurgies en cas de SED. À l'heure actuelle, la plupart des données publiées traitent du sous-type vasculaire et, dans une moindre mesure, de SEDc et hypermobile (190). Dans les types rares de SED NV, en l'absence de recommandations spécifiques, les recommandations utilisées habituellement pour les SED vasculaires seront suivies, par précaution.

Antécédents préopératoires et examen physique :

L'anesthésiste recueillera les informations suivantes : les antécédents préopératoires et l'examen physique, l'évaluation générale, le type de SED NV (idéalement diagnostiqué dans un centre de référence ou de compétence), les antécédents de saignement ou de difficultés d'intubation (190). Il est souvent utile de contacter le spécialiste responsable du patient pour discuter des questions spécifiques en suspens. L'interrogatoire recherchera aussi une fragilité de la peau, pour prévenir les complications liées aux forces de cisaillement ou à l'utilisation de rubans adhésifs médicaux (190).

Les résultats de laboratoire sont généralement normaux et ne permettent hélas pas d'estimer le risque de saignement (190).

Si une anesthésie neuraxiale est envisagée, une scoliose, une intervention chirurgicale antérieure de la colonne vertébrale et une autre pathologie de la colonne vertébrale doivent être recherchées (190).

Il est important de rechercher une inefficacité des anesthésiques locaux, par exemple lors de précédentes interventions dentaires (retrouvée chez certains patients), ainsi que l'échec lors de tentatives précédentes d'anesthésie locale ou régionale (190).

Une faiblesse musculaire et des signes d'insuffisance aortique ou mitrale doivent être recherchés.

Une échographie doppler cardiaque permet d'exclure une pathologie cardiaque infraclinique (par exemple, une dilatation de la racine aortique ou une insuffisance valvulaire significative sur le plan hémodynamique).

Toute prise en charge pour les patients avec SED NV doit être réalisée au mieux dans un établissement qui sait gérer les éventuelles complications, avec des équipes médicales connaissant les risques spécifiques et les besoins médicaux particuliers, afin de limiter la morbi-mortalité péri-opératoire. Même une petite intervention chirurgicale non urgente peut nécessiter le recours vers un établissement spécialisé. (190).

Surveillance des patients

Une surveillance non invasive doit être effectuée dans la mesure du possible, même si certains patients sont sujets aux ecchymoses et à la formation d'hématomes lors de mesures répétées de la pression artérielle non invasive. En revanche, la surveillance invasive de la pression

artérielle présente un risque de dissection de la paroi vasculaire (principalement pour les sous-types de SED NV présentant une fragilité vasculaire). Il est recommandé d'éviter autant que possible les mesures invasives dans les interventions chirurgicales dans le cadre des SED vasculaires. L'échographie pourrait réduire le risque de ponctions vasculaires répétées (190).

Positionnement du patient

Un rembourrage doit être utilisé pour réduire les forces de cisaillement et la pression des tissus externes (190).

L'œil doit être protégé, car la force directe sur le globe oculaire augmente le risque de décollement de la rétine et de rupture du globe, en particulier dans les syndromes SED cyphoscoliotiques et le Brittle cornea syndrome, ainsi que dans les cas de myopie pathologique.

Les rubans adhésifs et les pansements pour la fixation des dispositifs doivent pouvoir être facilement retirables ou évités si possible (190). Ce problème est très important pour les SED NV avec une peau très fragile, telle que le classique et le dermatosparaxis.

La prévention des complications posturales doit être maximale.

La manipulation du patient doit être réalisée avec une réduction maximale des forces de cisaillement de la peau car même des forces de cisaillement mineures pourraient entraîner des lésions graves dues au décollement (190). Une documentation écrite pré et postopératoire de l'état neurologique et visuel peut être utile en ce qui concerne les problèmes médico-légaux dans les opérations nécessitant un positionnement extrême du patient (190).

Gestion des voies respiratoires et stratégies de ventilation

En général, la ventilation au masque, l'intubation et l'insertion du masque laryngé sont possibles, mais la ventilation au masque doit être prudente pour éviter la luxation de l'articulation temporo-mandibulaire (190). Des tentatives d'intubations répétées peuvent provoquer des saignements. Des sondes trachéales de diamètre plus petits peuvent réduire le risque de lésions de la muqueuse (190).

La pression du brassard doit être vérifiée fréquemment et maintenue aussi basse que possible. La pression des voies respiratoires doit être minimisée en raison du risque de pneumothorax en particulier dans les types vasculaires (190).

Une intubation et une gestion des voies respiratoires difficiles peuvent survenir dans de nombreux types de SED NV avec dysfonctionnement temporo-mandibulaire, spondylose prématurée ou instabilité occipitale atlanto-axoïdienne (191) et doivent être anticipées. Cela pourrait entraîner un risque élevé de luxation articulaire accidentelle lors des tentatives d'intubation ou de réduction de la mobilité articulaire causée par la spondylose, entraînant une ouverture réduite de la bouche. Une instabilité infraclinique de la colonne cervicale peut être présente chez les patients présentant une flexibilité préservée du cou et une mobilité de l'articulation temporo-mandibulaire ou une instabilité atlanto-occipitale. Les précautions prises ici pourraient prévenir les complications postopératoires, telles que la douleur du cou et les symptômes neurologiques liés à la compression. Une intubation par vidéolaryngoscope doit être envisagée lorsque des difficultés sont anticipées.

La chirurgie laparoscopique peut augmenter la pression positive inspiratoire pour atteindre la normocapnie lors de l'inflation péritonéale. Cela pourrait entraîner un risque plus élevé de pneumothorax. L'inflation péritonéale de CO₂ pourrait théoriquement aboutir à un

capnothorax. Une radiographie ou une échographie thoracique postopératoire pourrait être utile pour éliminer cette affection rare (190).

Problèmes circulatoires

Le syndrome de tachycardie orthostatique posturale (STOP) se retrouve chez certains patients atteints de SED NV, en particulier dans le type hypermobile(93). Il doit systématiquement être recherché en pré-opératoire. La perfusion préopératoire de cristalloïdes et l'utilisation précoce de vasopresseurs peuvent être utiles (105). Les effets du STOP sur les soins péri-opératoires ne sont pas encore connus; une surveillance postopératoire adéquate du patient est recommandée (190).

Concordance croisée, prophylaxie des saignements et thromboprophylaxie

La commande de quantités adéquates de globules rouges est recommandée pour les patients présentant un risque hémorragique (sous-types de SED NV présentant une fragilité vasculaire accrue, ainsi que les patients présentant des antécédents hémorragiques) (190). En chirurgie non urgente, le don autologue doit être discuté. Récupérer le sang versé dans le champ opératoire stérile pourrait être recommandée en cas de chirurgie majeure (190). Pour plus de détails, nous renvoyons à la revue de Castori et al. (105).

Bien que les tests de laboratoire montrent généralement des valeurs normales d'hémostase, des anomalies de l'agrégation plaquettaire peuvent survenir chez environ 26% des patients (190). De nouvelles mesures de la fonction plaquettaire telles que PFA-100™ ou Multiplate™ indiquent des valeurs normales et ne doivent pas être utilisées systématiquement. Environ 90% des patients SED (de tous les types) ont facilement des ecchymoses. Dans certains types de SEDcs, de dermatosparaxis et de SED présentant une fragilité vasculaire accrue, les patients sont sujets à des saignements importants et à la formation d'hématomes volumineux. En cas d'hémorragie aiguë (en particulier dans les SED vasculaires), nous recommandons un traitement hémostatique agressif précoce ainsi que des tests de coagulation peropératoire (en laboratoire et sur le lieu de traitement, par exemple ROTEM™). La desmopressine (DDAVP) améliore le temps de saignement et réduit les besoins en transfusion (190) bien que le mécanisme exact soit inconnu. Il augmente les taux plasmatiques de facteur VIII et de facteur de von Willebrand (vWF). Chez les enfants avec SED, Mast et al.(192) ont montré que la desmopressine diminuait le temps de saignement. Une analyse rétrospective de 41 interventions chirurgicales chez ces 26 patients n'a montré aucune complication hémorragique lorsque DDAVP était utilisé, contre 30% de complications lorsque DDAVP n'a pas été administré avant l'opération. Comme dans les autres troubles de la coagulation ou les interventions chirurgicales majeures, l'utilisation prophylactique de l'acide tranexamique avant une intervention chirurgicale doit être envisagée (190).

À notre connaissance, aucune recommandation concernant la thromboprophylaxie chez les patients atteints de SED NV n'est publiée. Ce sujet devrait être traité au cas par cas en fonction des risques de saignement individuels ainsi que la morbidité postopératoire liée au risque de thrombose (190).

Pharmacologie

Le syndrome d'Ehlers-Danlos n'est pas associé à des anomalies de la pharmacocinétique ou de la pharmacodynamie(190). L'anesthésie générale peut être réalisée sous forme d'anesthésie équilibrée avec des anesthésiques volatils, du protoxyde d'azote ou sous forme

d'anesthésie intraveineuse totale (TIVA) (190). Les agents dépolarisants (succinylcholine) et non dépolarisants sont sans danger. Chez certains patients atteints de SED NV présentant une faiblesse musculaire, il est recommandé de surveiller le blocage neuromusculaire avant l'émergence de l'anesthésie (190). Chez les patients immobilisés, il est conseillé d'éviter les agents dépolarisants (succinylcholine) (190).

Utilisation de garrot

L'anesthésiste doit discuter des avantages et des inconvénients avec le chirurgien si le garrot est envisagé par le chirurgien (190). Il existe un risque élevé d'hématome et de syndromes de loge ainsi que de saignements diffus impossibles à traiter dans les types de SED NV associés à une fragilité vasculaire. Certains des auteurs décrivent des complications sévères et mortelles dues à l'utilisation de garrots dans la chirurgie élective mineure des extrémités de patients SED vasculaires. Des saignements diffus après l'utilisation d'un garrot ont entraîné un choc hémorragique (190).

Cathétérisme veineux central

Les patients SED NV présentant une grande fragilité tissulaire ont un risque élevé de rupture vasculaire. Nous recommandons alors d'éviter dans la mesure du possible l'accès à une veine profonde et les ponctions artérielles. L'utilisation de l'échographie pour le cathétérisme veineux central est recommandée (190). Si des voies centrales sont nécessaires chez les patients SED NV (chirurgie à haut risque, urgences), une échographie est obligatoire(190). L'utilisation de dilataateurs doit être restreinte car ils pourraient aggraver les lésions vasculaires. La ponction de la veine jugulaire est préférable au cathétérisme sous-clavier en ce qui concerne les complications telles que le pneumothorax et les saignements chez les patients atteints de SED vasculaire (190).

Anesthésie régionale et anesthésie locale

Il n'y a pas de recommandation claire pour l'anesthésie générale ou régionale / locale. Le guide d'urgence pour les SED vasculaires d'Orphanet recommande strictement d'éviter le bloc neuraxial, tout comme pour l'anesthésie obstétricale (190).

Néanmoins, il existe plusieurs rapports de cas et séries de cas d'anesthésie rachidienne et péridurale réussie chez des patients atteints de SED vasculaire ou d'autres types. Cela peut être dû à un biais de sous-déclaration et ne doit pas être considéré comme une carte blanche générale (190). Des essais à grande échelle sont nécessaires pour estimer le risque potentiellement accru de brèche dure-mérienne, de lésion nerveuse ou de formation d'hématome chez les patients présentant une fragilité des tissus et un risque accru de saignement.

Ces risques doivent être discutés avec le patient en fonction de sa singularité (type de SED, trouble de la coagulation, pathologie rachidienne, antécédents d'hématomes ou de rupture spontanée d'un organe).

Les avantages potentiels d'un bloc neuraxial (mobilisation précoce, douleur) sont également abordés.

Il existe potentiellement un taux plus élevé de céphalées post-ponction durale (PDPH) après un bloc neuraxial, en raison de la fragilité des tissus, mais il n'y a pas d'étude pertinente sur ce sujet (190). Les PDPH peuvent être traitées par un patch de sang péridural (bloodpatch). Théoriquement, cette option est possible aussi chez les patients SED NV. De plus, les types

de SED NV présentant une fragilité tissulaire sont liés à une incidence élevée de rupture durale spontanée et de céphalées résultantes comparables aux PDPH. Chez ces patients très symptomatiques, un blood patch pourrait être une option peu invasive et pourrait faire l'objet d'un débat entre neurologue, neurochirurgien et anesthésiste (la plupart des anesthésistes ont régulièrement l'expérience de la réalisation de patches sanguins dans ce contexte).

Le bloc neuraxial est possible mais doit faire l'objet d'une discussion approfondie. Il est plus compliqué en présence d'une pathologie rachidienne (scoliose, cyphose, rétrécissement canalaire, etc.). En outre, des kystes de Tarlov isolés ou multiples (kystes périnerveux remplis de liquide céphalorachidien) peuvent se voir dans certains types de SED (classique, hypermobile et cyphoscoliotique) (190). La plupart des kystes de Tarlov sont situés dans les régions S1 à S4 de la moelle épinière et ne constituent donc qu'une contre-indication relative à la réalisation d'une rachianesthésie ou anesthésie péridurale thoracique ou lombaire. En cas de doute une IRM médullaire (ou échographie pré-interventionnelle) peut être réalisée (190) ou une anesthésie générale est planifiée (190).

Comme mentionné ci-dessus, il existe peu de descriptions de cas d'anesthésie régionale périphérique dans les SED NV (190). Néanmoins, en raison de la fréquence des difficultés respiratoires dans de certains types de SED NV, une anesthésie régionale périphérique peut être indiquée en cas de chirurgie d'un membre. Comme dans le bloc neuraxial, la recherche des antécédents et un examen approfondi sont essentiels. La constitution des tissus peut théoriquement entraver la propagation des anesthésiques locaux. Le guidage par ultrasons est recommandé pour réduire le risque de ponction vasculaire et obtenir une meilleure localisation du produit anesthésique local. En raison du risque de saignement / hématome, nous ne recommandons pas la réalisation de blocs des nerfs périphériques chez les patients avec une fragilité vasculaire. Il est conseillé de discuter ce type d'indication au cas par cas, avec prise de décision partagée.

Les anesthésiques locaux topiques, par exemple EMLA™ (mélange eutectique de lidocaïne topique et de prilocaïne) ou les anesthésiques par infiltration locale semblent inefficaces chez certains patients (190). Cette considération peut être importante à prendre en compte notamment chez les enfants.

Soins postopératoires

Peu de choses ont été écrites sur ce sujet. Il est conseillé de positionner et mobiliser le patient confortablement et prudemment, afin de réduire le risque de luxation articulaire et les forces de cisaillement au niveau cutané (190). Dans tous les types de SED NV, la mobilisation précoce est essentielle pour prévenir la perte de force dans les systèmes musculo-squelettiques et cardiovasculaire, en particulier dans le type hypermobile, en raison du risque de déconditionnement à l'effort (190). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance accrue de l'apparition de saignements et d'hématomes au niveau du site opératoire. Les patients atteints de POTS doivent être surveillés attentivement afin de détecter d'éventuels signes d'instabilité cardiovasculaire dès les premières heures postopératoires (190). Une prophylaxie adéquate des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) est recommandée (une rupture œsophagienne spontanée rapportée suite à des vomissements)(190).

Anesthésie ambulatoire

Tous les patients SED NV doivent être opérés dans des centres dotés d'une expertise et de connaissances approfondies de cette thématique (190). En cas de risque de fragilité vasculaire, il faut prévenir d'éventuels saignements. Tous les patients, même après une chirurgie mineure, devraient être surveillés pendant au moins 24 heures (190).

Urgences péri-opératoires

Tous les infirmiers de CHU et de services prenant en charge des SED NV, avec fragilité vasculaire, doivent être informés de certaines situations aiguës telles que la dissection vasculaire (par exemple, la dissection de l'aortique) pouvant survenir spontanément ou iatrogènes (en particulier lors d'interventions angiographiques) (190). Le risque de pneumo- (hém-) thorax doit également être connu, en particulier en cas de ventilation à pression positive ou de pose de voie veineuse centrale. De plus, des ruptures de l'intestin, de l'utérus, de l'œsophage ou du vagin ont été rapportées, spontanées ou après un traumatisme. Ce risque est plus important pendant la période postopératoire et peut survenir sur des sites éloignés du site de la chirurgie (190). Tous les membres de l'équipe doivent être conscients de ces possibles complications, afin de proposer une prise en charge rapide et efficace. Ces événements sont cependant inhabituels dans les SED NV (190).

Complications anesthésiques possibles

Un positionnement négligent du patient pourrait augmenter le risque de neuropathie/étirement de plexus ou de baisse de l'acuité visuelle due à une compression oculaire directe (190). Des lésions cutanées et la formation d'hématomes peuvent survenir en raison de forces de cisaillement. Les patients présentant une instabilité atlanto-occipitale peuvent s'aggraver. Des luxations de l'articulation temporo-mandibulaire sont également possibles lors de la ventilation au masque ou de l'intubation (190).

Comme indiqué ci-dessus, il existe un risque accru de céphalées de post-ponction durale (PDPH) et d'hématome épidural.

9.3 PEC d'une plaie, risque de saignement et aspects hématologiques

Les manifestations hématologiques des SED NV peuvent se traduire par une tendance aux saignements, aux ecchymoses et aux hématomes (à rechercher à l'interrogatoire principalement dans les cas de SED vasculaire). Sur le plan biologique, d'éventuelles anomalies de l'hémostase et de la coagulation (TP, TCA, temps d'occlusion plaquettaire) doivent être recherchées (VII, IX, XI, XII, XIII : uniquement en cas de score hémorragique clinique élevé (193)) (194).

A l'examen clinique, certains patients saignent plus facilement et de façon plus abondante que la normale, notamment lors des procédures chirurgicales ou dentaires et au niveau des gencives lors du brossage des dents. Les cycles menstruels peuvent être allongés avec des menstruations plus abondantes pouvant entraîner des carences martiales.

Peu de données concernant le risque d'épistaxis, pétéchie, hématurie, hémoptysie et hémarthroses, qui ne semblent pas plus fréquentes (194).

Plaies et sutures : recommandations

La peau doit être suturée avec du fil non résorbable, sans tension, avec des points plus nombreux et plus serrés, de préférence en deux plans si la plaie est profonde. Les points de suture doivent être laissés en place plus longtemps. L'utilisation de stéri-strips sur la peau à proximité de la cicatrice est recommandée et permet de réduire le risque de déhiscence de la plaie. Les points sont retirés progressivement (un sur deux).

Précautions

Il n'existe pas de traitement causal des troubles hématologiques dans les SED NV.

Quelques mesures préventives peuvent être préconisées :

- Prévoir des culots globulaires en cas de chirurgie si risque hémorragique important
- Cautérisation d'épistaxis abondants ou répétés
- Bonne hygiène bucco-dentaire
- Contraception ou hormonothérapie adaptée à la pathologie
- Supplémentation d'une carence martiale
- DDAVP

Prise en charge

Le bilan biologique, en général normal, comprend un bilan d'hémostase avec évaluation de l'agrégation plaquettaire (uniquement en cas de score hémorragique élevé) et la quantification des facteurs de la coagulation.

La prise en charge thérapeutique repose sur les recommandations suivantes :

- Éviter les médicaments qui interfèrent avec l'hémostase (aspirine, dipyridamole, clopidogrel, AINS (ibuprofène, diclofénac), prescrire de préférence du paracétamol ou des AINS inhibiteurs de Cox1 (celecoxib) (194)
- Réduire si possible la prescription d'anticoagulants : AVK, héparine, HBPM, pentasaccharides et les nouveaux inhibiteurs oraux de la thrombine
- Éviter les procédures vasculaires telles que les artériographies et les cathétérisations et privilégier l'angiographie écho-guidée
- Privilégier une prise en charge non chirurgicale si possible

L'utilisation de la desmopressine pourrait réduire de façon transitoire les saignements chez les patients bénéficiant d'une procédure chirurgicale ou d'une chirurgie dentaire.

Dans le SEDh, les risques chirurgicaux sont généralement moindres que dans les autres types (2). Le risque chirurgical le plus fréquent en cas de SEDh est un retard de cicatrisation de la plaie et du site opératoire (2).

9.4 PEC d'une entorse/luxation

9.4.1 Gestion des complications articulaires aux urgences, particularités dans les SED NV et prise en charge antalgique

Les plus fréquents motifs de consultation aux urgences sont articulaires (entorse, luxation ou subluxation ; rupture ligamentaire, bursite et ténosynovite) des membres supérieurs et inférieurs et cutanés (plaies nécessitant une suture). Les tableaux de sub-occlusion intestinale pouvant mimer une urgence abdominale sont également fréquents.

La gestion d'une entorse avec ou sans rupture tendineuse ou ligamentaire associée est plurimodale et peut consister en une immobilisation à visée antalgique (plâtre ou résine), une chirurgie de réduction avec reconstruction ligamentaire de préférence par arthroscopie et/ou la mise en place de matériel. Une immobilisation par attelle est le plus souvent proposée. Dans le cadre d'une luxation, du matériel orthopédique peut être utilisé : gouttière, orthèse notamment cruro-pédieuse avec ceinture pelvienne rigide... (25,101,134,190,195–201)

Les cliniciens doivent s'efforcer de réhabiliter les patients SEDh en les manipulant avec précaution, en tenant compte de la fragilité des tissus conjonctifs dans les tissus mous passifs et dynamiques, ce qui rend le patient vulnérable aux problèmes de traumatisme et de surutilisation. De plus, il convient de prêter attention aux déficits neurophysiologiques associés aux SEDh afin d'éviter les mouvements excessifs des articulations, qui pourraient provoquer des déchirures et des ruptures des tissus mous entourant l'articulation (202).

Synthèse

Situations d'urgences

La précision du type de SED NV (idéalement par un centre de référence ou de compétences) conditionne la prise en charge optimale et permet d'anticiper les complications.

Les syndromes d'Ehlers-Danlos NV ne sont pas associés à des anomalies de la pharmacocinétique ou de la pharmacodynamique.

L'anesthésiste doit éviter si possible : les injections intramusculaires, la pose d'une voie centrale et les ponctions artérielles (privilégier le guidage échographique), les intubations traumatiques, maintenir une pression de ventilation basse (pour minimiser le risque de pneumothorax), discuter des avantages et des inconvénients si le garrot est envisagé par le chirurgien. Il doit anticiper, prévenir ou traiter : la fragilité de la peau, des muqueuses et du globe oculaire, la luxation de l'articulation temporo-mandibulaire, le risque hémorragique, l'instabilité vertébrale, les luxations articulaires accidentelles et un syndrome de tachycardie orthostatique posturale. Tous les patients, même après une chirurgie mineure, doivent être surveillés pendant au moins 24 heures.

Les manifestations hématologiques des SED NV peuvent se traduire par une prédisposition aux saignements et aux ecchymoses. Des anomalies de la coagulation pouvant les majorer sont à rechercher systématiquement. Eviter les médicaments qui interfèrent avec l'hémostase. La vasopressine désamino-delta-D-arginine (DDAVP) peut être utile pour éviter les saignements en péri-opératoire.

Les points de suture doivent être réalisés avec du fil non résorbable, sans tension, être laissés en place plus longtemps et retirés progressivement.

Les principaux motifs de consultation aux urgences concernent des atteintes articulaires (entorse, (sub)luxation, rupture ligamentaire). La gestion d'une entorse est plurimodale et peut consister en une immobilisation à visée antalgique (plâtre ou résine), une chirurgie de reconstruction ligamentaire (de préférence par arthroscopie) et/ou la mise en place de matériel. Une immobilisation par attelle est le plus souvent proposée. Dans le cadre d'une luxation, du matériel orthopédique peut être utilisé : gouttière, orthèse. Dans tous les cas, toute indication chirurgicale chez un patient avec un SED NV doit être si possible différée et discutée en consultation pluridisciplinaire.

Parmi les autres urgences thérapeutiques (non articulaires) on retrouve : des douleurs abdominales aiguës (épigastriques, subocclusions intestinales, ...), des douleurs thoraciques (pouvant être associées à des urgences cardio-vasculaires) qui doivent être explorées.

En cas de fécalome la réalisation d'un lavement est possible. Les anesthésiques utilisés en topiques ou en infiltration péri-neurale périphérique (ALR périphérique) sont parfois inefficaces.

▮

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Karelle Bénistan et le Dr Caroline Michot, Centre de référence MOC (maladies osseuses constitutionnelles, Hôpital Necker-Enfants Malades), sous la direction du Pr Valérie Cormier-Daire.

Document validé par la SFETD, la SOFMER et la SFMI.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Groupe de travail multidisciplinaire

Chirurgie orthopédique

- Dr Christophe Nich, Garches (92)
- Dr Geoffroy Nourissat, Paris (75)
- Dr Garreau De Loubresse, Paris (75)

Hématologie - Hémostase

- Pr Valérie Nivet Antoine, Paris (75)
- Dr Annie Harroche, Paris (75)

ORL

- Pr Pierre Bonfils, Paris (75)
- Dr Quentin Lisan, Paris (75)

Neurologie

- Pr Susana Quijano Roy, Garches (92)

Consultation douleur

- Pr Valéria Martinez, Garches (92)
- Dr Barbara Tourniaire, Paris (75)
- Dr Sophie Dugue, Paris (75)
- Dr Francini Véronique, Rambouillet (78)

Pédopsychiatrie

- Dr Caroline De Percin, Garches (92)
- Dr Hervé Lefevre, Paris (75)
- Dr Denis Tiberghien, Garches (92) et Montesson (78)

Dermatologie et chirurgie plastique

- Pr Smaïl Hadj-Rabia, Paris (75)

Chirurgie digestive

- Pr Yann Parc, Paris (75)
- Pr Jérémie Lefevre, Paris (75)
- Pr Franck Zinzindohoue, Paris (75)

Gastro-entérologie

- Pr Benoit Coffin, Colombes (92)

Médecine vasculaire

- Pr Xavier Jeunemaitre, Paris (75)
- Dr Michael Frank, Paris (75)
- Dr Salma Adham, Paris (75)

Cardiologie

- Pr Damien Bonnet, Paris (75)
- Pr Albert Hagege, Paris (75)

Rhumatologie

- Pr Martine Cohen Solal, Paris (75)
- Pr Marie-Christophe Boissier, Bobigny (93)

Pneumologie

- Dr Jean-Marc Naccache, Paris (75)

Gynécologie et obstétrique

- Pr Alexandra Benachi, Clamart (92)
- Dr Deffieux Xavier, Clamart (92)
- Pr Anne Gompel, Paris (75)

Médecine physique et de réadaptation

- Dr Michel Lemoine, Paris (75)
- Dr Christine Guillet, Le Vesinet (78)
- Dr Michel Enjalbert, Cerbere (66)
- Dr Emmanuelle Chaleat Valayer, Lyon (69)

- Dr Jean-Claude Bernard, Lyon (69)

- Dr Fabienne Roumenoff, Lyon (69)

Neurochirurgie

- Pr Nozar Aghakhani, Le Kremlin-Bicêtre (94)

- Dr Sylvia Morar, Le Kremlin-Bicêtre (94)

Anesthésie - Réanimation

- Dr Pierre Trouiller, Clamart (92)

- Pr Frédéric Mercier, Clamart (92)

- Dr Anna Rosa, Clamart (92)

Odontologie

- Dr Muriel De La Dure-Molla, Paris (75)

Ophtalmologie

- Pr Bremond Gignac, Paris (75)

- Dr Christophe Orssaud, Paris (75)

Uro-néphrologie

- Pr Bertrand Dussol, Marseille (13)

Médecine interne

- Pr Roland Jaussaud, Nancy (54)

- Pr Boris Biennu, Marseille (13)

Génétique Médicale

- Dr Karelle Bénistan, Garches (92)

- Pr Valérie Cormier-Daire, Paris (75)

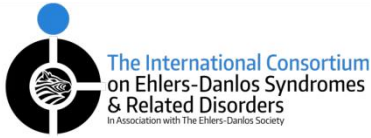
- Dr Caroline Michot, Paris (75)

- Dr Elise Schaefer, Strasbourg (67)

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur le syndrome d'Ehlers-Danlos ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du centre de référence.

10 Annexe 3. Critères diagnostiques pour le Syndrome d'Ehlers-Danlos Hypermobile (SEDh) : checklist destinée aux médecins de toutes spécialités afin d'être en mesure de diagnostiquer un SEDh



Critères diagnostiques pour le Syndrome d'Ehlers-Danlos Hypermobile (SEDh)



Cette checklist est destinée aux médecins de toutes spécialités afin d'être en mesure de diagnostiquer un SEDh

Nom du patient : _____ Date de naissance : _____ Date de consultation : _____ Évaluateur :

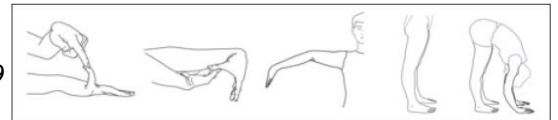
Le diagnostic clinique d'un SEDh nécessite la présence simultanée des critères 1 et 2 et 3.

CRITERE 1 - Hypermobilité articulaire généralisée

Un item sélectionné parmi les suivants :

- ≥ 6 enfants/adolescents pré-pubères
- ≥ 5 hommes et femmes pubères jusqu'à 50 ans
- ≥ 4 hommes et femmes au delà de 50 ans

Score de Beighton : ___/9



Si le Score de Beighton est un point en dessous du seuil spécifique à l'âge et au sexe, au moins deux des items suivants doivent aussi être sélectionnés pour valider le critère :

- Pouvez-vous (ou avez-vous déjà pu) placer vos mains à plat sur le sol sans plier vos genoux ?
- Pouvez-vous (ou avez-vous déjà pu) plier votre pouce pour toucher votre avant-bras ?
- Lorsque vous étiez enfant, amusiez-vous vos amis en contorsionnant votre corps dans des positions étranges ou pouviez-vous faire le grand écart ?
- Lorsque vous étiez enfant ou adolescent, avez-vous eu votre épaule ou votre rotule luxée en une ou plusieurs occasions ?
- Vous considérez-vous comme « désarticulé » ?

CRITERE 2 - Au moins deux des caractéristiques suivantes (A, B, ou C) doivent être présentes

Caractéristiques A (cinq doivent être présents)

- Peau inhabituellement douce ou veloutée
- Légère hyperextensibilité cutanée
- Grandes vergetures inexplicables sur le dos, les cuisses, la poitrine et/ou l'abdomen chez les adolescents, les hommes, les filles pré-pubères sans antécédent de prise ou perte significative de masse grasseuse ou de poids
- Papules piézogéniques bilatérales des talons
- Hernie(s) abdominale(s) récurrente(s) ou multiple(s)
- Cicatrisation atrophique à au moins deux endroits, sans aspect vraiment papyracées ni dépôt d'hémosidérine comme on peut le voir dans le SEDc
- Prolapsus pelvien, rectal et/ou utérin chez un enfant, un homme ou une femme nullipare sans antécédent d'obésité morbide ou autre condition médicale connue y prédisposant
- Chevauchement dentaire et palais haut ou étroit
- Arachnodactylie, telle que définie ci-après :
 - (i) signe du poignet (signe de Walker) bilatéral
 - (ii) signe du pouce (signe de Steinberg) bilatéral
- Ratio envergure sur taille $\geq 1,05$
 - Prolapsus de la valve mitrale (PVM) léger ou plus marqué, basé sur des critères échocardiographiques stricts
- Dilatation de la racine aortique avec un Z-score $> +2$

Total de la caractéristique A : ___/12

Caractéristique B

- Histoire familiale évocatrice avec au moins un proche au premier degré validant les critères actuels de SEDh

Caractéristiques C (au moins un doit être présent)

- Douleurs musculo-squelettiques d'au moins deux membres, récurrentes quotidiennement pendant plus de 3 mois
- Douleurs diffuses, chroniques pendant plus de 3 mois
- Luxations récurrentes des articulations ou franche instabilité articulaire, en l'absence de traumatisme

CRITERE 3 - Tous les prérequis suivants DOIVENT être validés

1- Absence de fragilité cutanée inhabituelle, qui devrait conduire à évoquer d'autres types de SED.

2- Exclusion d'autres pathologies du tissu conjonctif héritées et acquises, incluant les pathologies auto-immunes rhumatologiques. Chez les patients avec une pathologie du tissu conjonctif acquise (ex: Lupus, polyarthrite rhumatoïde, etc.), un diagnostic additionnel de SEDh nécessite la validation des caractéristiques A et B du Critère 2. Les caractéristiques C du Critère 2 (douleur chronique et/ou instabilité) ne peuvent pas être prise en compte pour diagnostiquer le SEDh dans cette situation.

3- Exclusion des diagnostics différentiels associés à une hypermobilité articulaire en raison d'une hypotonie et/ou d'une laxité du tissu conjonctif. Ces diagnostics différentiels incluent notamment (mais pas seulement) les pathologies neuromusculaires (ex : myopathie de Bethlem), d'autres pathologies héréditaires du tissu conjonctif (ex : autres types de SED, syndrome de Loey-Dietz, syndrome de Marfan), et des dysplasies squelettiques (ex : ostéogénèse imparfaite). L'exclusion de ces diagnostics différentiels est basée sur l'histoire de la maladie, l'examen physique, et/ou la biologie moléculaire selon les cas.

Diagnostic : _____

Annexe 4 : Exemple d'ordonnance de kinésithérapie

La kinésithérapie a un effet proprioceptif et un effet antalgique. Il est recommandé de suivre le programme suivant :

- Massages (39)
- Travail postural
- Renforcement musculaire en isométrie au niveau des muscles stabilisateurs des articulations proximales de la course interne à (progressivement) la course externe musculaire, sans dépasser la fin de la course moyenne, pour gagner petit à petit en secteur angulaire. Le travail concentrique peut ensuite être initié très progressivement en évitant le travail excentrique.
- Application de chaleur avant les exercices, massage musculaire en fin de séance.
- Rééducation proprioceptive : prudente (pour éviter les chutes), avec résistances manuelles.
- Réadaptation très progressive à l'effort, endurance en aérobie, pour lutter contre la fatigue musculaire en évitant tous les mouvements balistiques rapides.
- Balnéothérapie en eau chaude : Les exercices à base d'eau sont souvent un bon choix pour certaines personnes, car l'eau réduit le poids corporel effectif et protège contre les chocs (2).
- Mise en place d'un auto-programme d'exercices à réaliser à domicile au long cours à adapter et moduler en fonction de la qualité de réalisation des exercices et des difficultés du patient : mise en place de programme d'éducation thérapeutique pour le patient.
- Apprentissage de la ventilation dirigée pour maîtriser la dyspnée et les blocages respiratoires. Les patients disposent, pour la plupart d'un appareil de TENS qui peut être utilisé durant les séances pour atténuer les douleurs et accroître la proprioception. Ils sont souvent équipés d'orthèses à visée proprioceptive : semelles, vêtements compressifs, ceinture lombaire, orthèses de genoux, chevillières, ... qui peuvent être conservés durant les séances d'exercices(38,203).Les mouvements répétés et les contraintes importantes (soulèvement de poids, par exemple) accentuent les phénomènes douloureux et sont donc contre-indiqués. Les techniques classiques de rééducation qui ont fait leurs preuves dans les entorses peuvent être reprises et adaptées (en faisant toujours attention au déclenchement de douleurs et à l'instabilité de ces patients). Les manipulations sont contre-indiquées. En revanche, il peut être intéressant d'apprendre à un patient à réduire une luxation d'épaule ou de rotule.

12 Annexe 5. Fiche clinique SED

Fiche clinique SED (Docteur Karelle Bénistan)

Date de la consultation ___/___/___

Poids : ___ kg

Taille : ___ cm

Rapport E/T : ___

Hyperlaxité articulaire :

- Entorses à répétition : Nombre < 10 / 10 à 30 / >30 Age des premières entorses : ___ ans
Doigt D G / Pouce D G / Poignet D G / Genou D G / Cheville D G / Orteil D G
- Luxations vraies : Nombre < 10 / 10 à 30 / >30 Age des premières luxations : ___ ans
Epaules D G / Hanches D G / ATM / Rotules D G / Coudes D G / Doigts / Orteils
- Subluxations / Rupture tendineuse Localisation : _____
- Sensation d'instabilité articulaire généralisée / Torsions douloureuses / Pseudo-entorses
- Ligamentoplastie / TTA / Butée épaule Latarjet / Bankart épaule Localisation : _____
- Scoliose : Angle de Cobb < 20 ° / Angle de Cobb > 20 ° / Arthrodèse
- Luxations congénitales de hanches / Pieds bots / Pieds plats / Pieds varus / Pieds valgus / Pieds creux / Hallux valgus
- Pectus excavatum / Pectus carinatum / Doigts en col de cygne / Arachnodactylie
- Epicondylite / Ténosynovite / Bursite / Tendinites / Fasciite plantaire

Score de Beighton : .../9	Hyperlaxité	Normal	Score de Bulbena : .../10	Hyperlaxité
Pouce D	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pouce	<input type="checkbox"/>
Auriculaire D	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MCP du Vème doigt	<input type="checkbox"/>
Coude D	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Coude	<input type="checkbox"/>
Pouce G	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Epaule	<input type="checkbox"/>
Auriculaire G	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hanche	<input type="checkbox"/>
Coude G	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rotule	<input type="checkbox"/>
Genou D	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Genou	<input type="checkbox"/>
Genou G	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cheville	<input type="checkbox"/>
Colonne vertébrale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTP du 1er orteil	<input type="checkbox"/>
			Ecchymoses	<input type="checkbox"/>

- Hyperlaxité IPD / IPP / MCP / MTP / brachydactylie / Avant-pied large
- Genu valgum / Genu recurvatum / Récurvatum des coudes / Rétractions tendineuses
- Figures de souplesse (grand écart, pieds derrière la tête, Y, lotus,...) / Contorsionnisme Passé / Présent
- Fauteuil roulant : permanent / ponctuel Autre aide à la marche : _____
- Difficultés à marcher / Impotence fonctionnelle du MS / Chutes / Troubles proprioceptifs / Sédentarisation / Retentissement socio-professionnel ou scolaire / Déscolarisation

Autres symptômes :

- Difficultés d'apprentissages scolaires / RPM /Epilepsie / Dys / Troubles neuropsychologiques
 - Ecchymoses ou hématomes fréquents avec hémostasie normale : Spontanés / Après chocs minimes / Extensifs
 - Troubles de la cicatrisation : Cicatrices atrophiques / Chéloïdes / Larges / Lâchage de sutures
- Localisations : Prétibiales / Genoux / Visage / Coudes / Post-chirurgicales / Post-plaie / Post-biopsie
- Hyperextensibilité cutanée / Peau veloutée / Vergetures inexplicables / Finesse et fragilité cutanée /Acrogeria /Cutis laxa
 - Gingivorragies anormales / Epistaxis anormaux / Allongement du temps de saignement (prouvé avec hémostasie normale)
 - Papules piézogéniques des talons bilatérales

- Douleurs musculaires / articulaires chroniques > 3 mois, sans syndrome inflammatoire biologique

Localisations : Rachis cervical / Dorsal / Lombaire / Hanches / Genoux / Chevilles / Epaules / Coudes / Poignets / Doigts

- Crises douloureuses aiguës / Composante neuropathique au DN4 / Résistantes aux antalgiques usuels / Retentissement psychologique / Nécessité de suivi en centre de la douleur / Allodynie / EVA moyenne : ___/10
- Neuropathie périphérique : Ulnaire / Carpe / Tarse

- Migraines Maladies auto-immunes
- Hypotonie musculaire / Diminution de la force musculaire / Contractures / Fatigabilité musculaire / Elévation des CPK
- Asthénie chronique
- Dysplasie osseuse / Synostose / Ostéopénie / Fractures Localisation : _____
- Prolapsus valvulaire mitral / Dilatation de la racine de l'aorte / Valvulopathie / Dysautonomie / HypoTA / Palpitations
- Anomalies vasculaires artérielles : anévrisme / dissection Localisation : _____
- Habitus marfanoïde / Morphotype : _____
- Myopie forte / Strabisme / Ptosis / Epicanthus / Sclérotique bleutée / FP obliques en bas et en dehors
- SADAM / Luxations des ATM / Souplesse des cartilages du visage / Troubles de l'émail dentaire / Parodontopathie / Fragilité dentaire / Anomalie de nombre des dents / Agénésie du frein lingual ou labial / Caries / Signe de Gorlin / Hypoacousie / Hyperacousie / Dysphonie / Rétraction gingivale / Malposition dentaire / Palais ogival / Lnette bifide
- TFI / Constipation sévère / RGO / Rupture intestinale / Hernies abdominales / Prolapsus rectal / Rectorragies / Autres
- Asthme / Blocages respiratoires sévères / Insuffisance respiratoire chronique / Hémoptysies / Dyspnée d'effort / Pneumothorax / Terrain allergique / Tendance accrue aux infections / Apnées du sommeil
- Grossesse en cours / Projet de grossesse / Prolapsus / ATCD de complications obstétricales / Rupture utérine / G_P_ / FCS / MAP / Demande de DPN / Endométriose / règles « hémorragiques » / dyspareunie / Prolapsus du plancher pelvien / Dysurie / Pollakiurie / Urgenturie / Incontinence / Absence d'envie d'uriner

Type de SED suspecté : Classique Hypermobile Autre (préciser) : _____

Un apparenté au premier degré / au deuxième degré remplit les critères diagnostiques 2017 de SED

Anomalie génétique identifiée : _____

Besoins : Kinésithérapie / Orthoprothésiste / Consultations : _____

Annexe 6 : Aides sociales aux personnes handicapées



A QUI S'ADRESSER ?

Pour connaître l'ensemble des conditions à remplir pour bénéficier des aides indiquées dans ce document et pour tout retrait de dossier, il convient de vous adresser à :

La **Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH)** de votre département

Peuvent vous aider également les services sociaux spécialisés : Sécurité Social, Employeur, Scolaire, Hospitalier ou Généralistes, Service Social de votre commune.

Vous pouvez également consulter le site Internet: service-public.fr

AIDES SOCIALES AUX PERSONNES HANDICAPEES

**Centre de référence pour les
Syndromes d'Ehlers-Danlos
non vasculaires**

Hôpital Raymond Poincaré
Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP)
104, boulevard Raymond-Poincaré
92380 Garches



Vous êtes suivi à l'hôpital dans le cadre du diagnostic d'une maladie génétique. En fonction du diagnostic et des indications médicales, vous pourrez éventuellement vous adresser à certains organismes pouvant intervenir pour vous aider dans les difficultés médico-sociales que la maladie entraîne.

1 - L'enfant : de 0 à 20 ans

Les parents d'un enfant handicapé peuvent être confrontés à diverses difficultés en fonction de l'importance du handicap. Dans tous les cas, l'organisme qui gère l'ensemble des demandes est la **Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH)**.

L'enfant peut bénéficier :

- d'une carte d'invalidité et, si besoin, d'un macaron de stationnement européen pour le véhicule.
- Les parents peuvent percevoir une **Allocation d'Education pour Enfant Handicapé**.
- Cette allocation peut être complétée par une prestation de dépendance qui sera en fonction des besoins de l'enfant (**Prestation de Compensation du Handicap** ou anciens compléments de l'**Allocation d'Education Spéciale** qui couvrent aussi bien l'aide humaine que les aides techniques.

Le certificat médical à joindre au dossier unique, rempli par le médecin référent de l'enfant, est d'une importance capitale.

Le dossier unique de la MDPH peut être téléchargé sur le site www.handicap.gouv.fr

Il doit être extrêmement détaillé et pointer au maximum les actes de la vie quotidienne (y compris les loisirs) pour lesquels une aide est nécessaire en prenant comme référence l'activité d'un enfant du même âge non handicapé.

Les aides techniques qui doivent évoluer avec sa croissance de l'enfant ou l'évolution du handicap comprennent les **aides à la mobilité** : fauteuil roulant, déambulateur, **les aides à la communication** : commandes spécifiques sur ordinateur, contrôle d'environnement, etc., **les aides à l'aménagement du domicile**, les **aides à l'aménagement du véhicule** des parents, l'**aide animale**.

L'orientation scolaire ou éducative.

Certains enfants pourront être scolarisés dans leur établissement de secteur avec la mise en place d'aides si nécessaires : **Auxiliaire de Vie Scolaire** et enseignant référent qui suivra l'enfant tout au long de sa scolarité. C'est encore à la MDPH qu'il faut s'adresser pour qu'un **Projet Personnalisé de Scolarisation** soit mis en place.

Les enfants ne pouvant pas intégrer le milieu ordinaire pourront être orientés par la MDPH vers des structures médico-sociales adaptées. Il peut s'agir d'externats éducatifs, d'internats ou d'un soutien à domicile par une équipe spécialisée.

Lorsque la structure ne convient plus parce que l'état de l'enfant évolue, il faut demander une nouvelle orientation à la MDPH.

En cas de nécessité d'interruption ou de réduction du travail des parents d'un enfant de moins de 20 ans, une AJPP (**allocation journalière de présence parentale**) peut être sollicitée auprès de la CAF.

Il faut penser à en informer son employeur.

2 - L'adulte : de 20 à 60 ans

Il peut bénéficier, selon sa situation, de prestations de sécurité sociale ou de prestations sociales.

Les prestations de la sécurité sociale gérées par votre organisme d'assurance maladie :

- Indemnités journalières en cas d'arrêt de travail (maximum 3 ans, selon décision du médecin-conseil)
- Temps partiel thérapeutique après un arrêt maladie : sur prescription médicale après accord de la sécurité sociale et de l'employeur
- Pension d'invalidité après un arrêt maladie important. Cette pension d'invalidité comporte trois catégories, en fonction de la possibilité ou non de reprendre en partie le travail et du besoin d'aide pour tous les actes de la vie quotidienne.

3 - L'adulte : de plus de 60 ans

La Loi d'orientation de janvier 2006 prévoit un traitement différent pour les personnes de plus de 60 ans qui continuent à relever des prestations réservées aux personnes âgées, sauf si le handicap a été reconnu avant 60 ans (dans ce cas les personnes peuvent solliciter la PCH).

Ces prestations sont :

- L'**Allocation Personnalisée d'Autonomie** qui peut intervenir dans le maintien à domicile si l'état de dépendance est élevé (grille de dépendance). Le dossier est à retirer à la Mairie du demandeur et comporte un certificat médical à faire remplir de manière détaillée.
- L'aide ménagère pour laquelle il faut s'adresser également à la Mairie ou à votre caisse de retraite avec un simple certificat médical mentionnant le nombre d'heures hebdomadaires nécessaires et la durée.
- Il existe d'autres aides vers lesquelles la Mairie peut orienter : portage des repas, transports adaptés communaux etc...

Les prestations concernant les personnes de + de 60 ans sont souvent moins importantes que celles existant pour les plus jeunes et comportent toujours une participation financière en fonction des ressources.

Les prestations sociales : les demandes sont centralisées à la MDPH.

La partie administrative est à remplir par vos soins (le pôle handicap local ou le CCAS de votre Mairie peut vous aider si besoin) et la partie médicale sera remplie par votre médecin référent.

Ces prestations sont :

- La carte d'invalidité et le macaron de stationnement européen
- L'**Allocation Adulte Handicapé** et des compléments

Elles concernent les personnes malades chroniques ou handicapées qui ne rentrent pas dans les conditions d'une pension d'invalidité

- La **Prestation de Compensation du Handicap** qui regroupe notamment :

- les aides humaines (sauf l'aide-ménagère)
- les aides techniques
- les aides animalières
- les aménagements du domicile et du véhicule

4 - Les associations

Les associations sont nationales ou locales. Elles sont regroupées par type de maladies ou de handicap ou ont des objectifs spécifiques. Elles ont souvent un site Internet.

Adresses de quelques sites donnant accès aux textes réglementaires :

www.handicap.gouv.fr : site du gouvernement, on y trouve des textes et la liste des MDPH
www.cnsa.fr : site de la caisse nationale pour l'autonomie
www.ameli.fr : site de la sécurité sociale
www.servicepublic.fr : on y trouve tous les textes
www.agefiph.fr : renseignements sur l'emploi des personnes handicapées

Liste de quelques associations de personnes handicapées :

* Association d'Entraide des Polios et Handicapés (ADEP)
www.adep.asso.fr
* Association Française des Syndromes Ehlers-Danlos (AFSED)
www.afsed.com
* Association Pour Adultes et Jeunes Handicapés (APAJH)
www.apajh.org
* Association des Paralysés de France (APF)
www.apf.asso.fr
* Association Point Carré Handicap
Groupement pour l'Insertion des Handicapés Physiques (GIHP)
www.gihpnational.org
* Union Nationale des Syndromes Ehlers-Danlos (UNSED)
www.unsed.org

16 Références bibliographiques

1. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):8-26.
2. Tinkle B, Castori M, Berglund B, Cohen H, Grahame R, Kazkaz H, et al. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):48-69.
3. Sobey G. Ehlers-Danlos syndrome - a commonly misunderstood group of conditions. *Clin Med (Lond).* août 2014;14(4):432-6.
4. Benistan. Les syndromes d'Ehlers Danlos : classification, diagnostics différentiels et traitements Douleurs Douleurs 19, 161-165. 2018
5. Schwarze U, Hata R-I, McKusick VA, Shinkai H, Hoyme HE, Pyeritz RE, et al. Rare autosomal recessive cardiac valvular form of Ehlers-Danlos syndrome results from mutations in the COL1A2 gene that activate the nonsense-mediated RNA decay pathway. *Am J Hum Genet.* mai 2004;74(5):917-30.
6. Malfait F, Symoens S, De Backer J, Hermanns-Lê T, Sakalihasan N, Lapière CM, et al. Three arginine to cysteine substitutions in the pro-alpha (I)-collagen chain cause Ehlers-Danlos syndrome with a propensity to arterial rupture in early adulthood. *Hum Mutat.* avr 2007;28(4):387-95.
7. Giunta C, Elçioğlu NH, Albrecht B, Eich G, Chambaz C, Janecke AR, et al. Spondylocheiro dysplastic form of the Ehlers-Danlos syndrome--an autosomal-recessive entity caused by mutations in the zinc transporter gene SLC39A13. *Am J Hum Genet.* juin 2008;82(6):1290-305.
8. Malfait F, Syx D, Vlummens P, Symoens S, Nampoothiri S, Hermanns-Lê T, et al. Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome (former EDS type VIB) and adducted thumb clubfoot syndrome (ATCS) represent a single clinical entity caused by mutations in the dermatan-4-sulfotransferase 1 encoding CHST14 gene. *Hum Mutat.* nov 2010;31(11):1233-9.
9. Baumann M, Giunta C, Krabichler B, Rüschemdorf F, Zoppi N, Colombi M, et al. Mutations in FKBP14 cause a variant of Ehlers-Danlos syndrome with progressive kyphoscoliosis, myopathy, and hearing loss. *Am J Hum Genet.* 10 févr 2012;90(2):201-16.
10. Symoens S, Syx D, Malfait F, Callewaert B, De Backer J, Vanakker O, et al. Comprehensive molecular analysis demonstrates type V collagen mutations in over 90% of patients with classic EDS and allows to refine diagnostic criteria. *Hum Mutat.* oct 2012;33(10):1485-93.
11. Malfait F, Kariminejad A, Van Damme T, Gauche C, Syx D, Merhi-Soussi F, et al. Defective initiation of glycosaminoglycan synthesis due to B3GALT6 mutations causes a pleiotropic Ehlers-Danlos-syndrome-like connective tissue disorder. *Am J Hum Genet.* 6 juin 2013;92(6):935-45.
12. Müller T, Mizumoto S, Suresh I, Komatsu Y, Vodopiutz J, Dundar M, et al. Loss of dermatan sulfate epimerase (DSE) function results in musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Mol Genet.* 15 sept 2013;22(18):3761-72.
13. Ritelli M, Dordoni C, Venturini M, Chiarelli N, Quinzani S, Traversa M, et al. Clinical and molecular characterization of 40 patients with classic Ehlers-Danlos syndrome: identification of 18 COL5A1 and 2 COL5A2 novel mutations. *Orphanet J Rare Dis.* 12 avr 2013;8:58.
14. Zou Y, Zwolanek D, Izu Y, Gandhi S, Schreiber G, Brockmann K, et al. Recessive and dominant mutations in COL12A1 cause a novel EDS/myopathy overlap syndrome in humans and mice. *Hum Mol Genet.* 1 mai 2014;23(9):2339-52.

15. Syx D, Van Damme T, Symoens S, Maiburg MC, van de Laar I, Morton J, et al. Genetic heterogeneity and clinical variability in musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by impaired dermatan sulfate biosynthesis. *Hum Mutat.* mai 2015;36(5):535-47.
16. Punetha J, Kesari A, Hoffman EP, Gos M, Kamińska A, Kostera-Pruszczyk A, et al. Novel COL12A1 variant expands the clinical picture of congenital myopathies with extracellular matrix defects. *Muscle Nerve.* 2017;55(2):277-81.
17. Demirdas S, Dulfer E, Robert L, Kempers M, van Beek D, Micha D, et al. Recognizing the tenascin-X deficient type of Ehlers-Danlos syndrome: a cross-sectional study in 17 patients. *Clin Genet.* mars 2017;91(3):411-25.
18. Giunta C, Baumann M, Fauth C, Lindert U, Abdalla EM, Brady AF, et al. A cohort of 17 patients with kyphoscoliotic Ehlers-Danlos syndrome caused by biallelic mutations in FKBP14: expansion of the clinical and mutational spectrum and description of the natural history. *Genet Med.* 2018;20(1):42-54.
19. Chiarelli N, Carini G, Zoppi N, Ritelli M, Colombi M. Transcriptome analysis of skin fibroblasts with dominant negative COL3A1 mutations provides molecular insights into the etiopathology of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *PLoS ONE.* 2018;13(1):e0191220.
20. Zoppi N, Chiarelli N, Binetti S, Ritelli M, Colombi M. Dermal fibroblast-to-myofibroblast transition sustained by $\alpha v \beta 3$ integrin-ILK-Snail1/Slug signaling is a common feature for hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorders. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* avr 2018;1864(4 Pt A):1010-23.
21. Zweers MC, Bristow J, Steijlen PM, Dean WB, Hamel BC, Otero M, et al. Haploinsufficiency of TNXB is associated with hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Hum Genet.* juill 2003;73(1):214-7.
22. Bowen JM, Sobey GJ, Burrows NP, Colombi M, Lavallee ME, Malfait F, et al. Ehlers-Danlos syndrome, classical type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):27-39.
23. 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.* juill 2011;92(7):1106-12.
24. Chaleat. Prise en charge du handicap fonctionnel des pathologies génétiques douloureuses.
25. Rombaut L, Malfait F, De Wandele I, Mahieu N, Thijs Y, Segers P, et al. Muscle-tendon tissue properties in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* mai 2012;64(5):766-72.
26. Murray B, Yashar BM, Uhlmann WR, Clauw DJ, Petty EM. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: A characterization of the patients' lived experience. *Am J Med Genet A.* déc 2013;161A(12):2981-8.
27. Palmer S, Terry R, Rimes KA, Clark C, Simmonds J, Horwood J. Physiotherapy management of joint hypermobility syndrome--a focus group study of patient and health professional perspectives. *Physiotherapy.* mars 2016;102(1):93-102.
28. Castori M, Morlino S, Celletti C, Celli M, Morrone A, Colombi M, et al. Management of pain and fatigue in the joint hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type): principles and proposal for a multidisciplinary approach. *Am J Med Genet A.* août 2012;158A(8):2055-70.
29. Palmer S, Bailey S, Barker L, Barney L, Elliott A. The effectiveness of therapeutic exercise for joint hypermobility syndrome: a systematic review. *Physiotherapy.* sept 2014;100(3):220-7.
30. Syx D, Wandele ID, Rombaut L, Malfait F. Hypermobility, the Ehlers-Danlos syndromes and chronic pain. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2017;7.
31. Rombaut L, Scheper M, De Wandele I, De Vries J, Meeus M, Malfait F, et al. Chronic pain in patients with the hypermobility type of

- Ehlers-Danlos syndrome: evidence for generalized hyperalgesia. *Clin Rheumatol.* juin 2015;34(6):1121-9.
32. Simmonds JV, Keer RJ. Hypermobility and the hypermobility syndrome. *Man Ther.* nov 2007;12(4):298-309.
33. Keer R, Simmonds J. Joint protection and physical rehabilitation of the adult with hypermobility syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* mars 2011;23(2):131-6.
34. Faigenbaum AD, Kraemer WJ, Blimkie CJR, Jeffreys I, Micheli LJ, Nitka M, et al. Youth resistance training: updated position statement paper from the national strength and conditioning association. *J Strength Cond Res.* août 2009;23(5 Suppl):S60-79.
35. Faigenbaum AD, Myer GD. Resistance training among young athletes: safety, efficacy and injury prevention effects. *Br J Sports Med.* janv 2010;44(1):56-63.
36. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* juill 2011;43(7):1334-59.
37. Smith TO, Bacon H, Jerman E, Easton V, Armon K, Poland F, et al. Physiotherapy and occupational therapy interventions for people with benign joint hypermobility syndrome: a systematic review of clinical trials. *Disabil Rehabil.* 2014;36(10):797-803.
38. Engelbert RHH, Juul-Kristensen B, Pacey V, de Wandele I, Smeenk S, Woinarosky N, et al. The evidence-based rationale for physical therapy treatment of children, adolescents, and adults diagnosed with joint hypermobility syndrome/hypermobility Ehlers Danlos syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics.* mars 2017;175(1):158-67.
39. Hakim A, De Wandele I, O'Callaghan C, Pocinki A, Rowe P. Chronic fatigue in Ehlers-Danlos syndrome-Hypermobility type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):175-80.
40. Morrison SC, Ferrari J, Smillie S. Assessment of gait characteristics and orthotic management in children with Developmental Coordination Disorder: preliminary findings to inform multidisciplinary care. *Res Dev Disabil.* oct 2013;34(10):3197-201.
41. Kemp S, Roberts I, Gamble C, Wilkinson S, Davidson JE, Baildam EM, et al. A randomized comparative trial of generalized vs targeted physiotherapy in the management of childhood hypermobility. *Rheumatology (Oxford).* févr 2010;49(2):315-25.
42. Evans AM, Rome K. A Cochrane review of the evidence for non-surgical interventions for flexible pediatric flat feet. *Eur J Phys Rehabil Med.* mars 2011;47(1):69-89.
43. Sahin N. Evaluation of knee proprioception and effects of proprioception exercise in patients with benign joint hypermobility syndrome. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 26 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18368409>
44. Bathen T, Hångmann AB, Hoff M, Andersen LØ, Rand-Hendriksen S. Multidisciplinary treatment of disability in ehlers-danlos syndrome hypermobility type/hypermobility syndrome: A pilot study using a combination of physical and cognitive-behavioral therapy on 12 women. *Am J Med Genet A.* déc 2013;161A(12):3005-11.
45. Griffith JF, Genant HK. New advances in imaging osteoporosis and its complications. *Endocrine.* 1 août 2012;42(1):39-51.
46. Mazziotti G, Dordoni C, Doga M, Galderisi F, Venturini M, Calzavara-Pinton P, et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in adult patients with Ehlers–Danlos syndrome. *Bone.* 1 mars 2016;84:88-92.
47. Rombaut L, Malfait F, Cools A, De Paepe A, Calders P. Musculoskeletal complaints, physical activity and health-related quality of life among patients with the Ehlers–Danlos

- syndrome hypermobility type. Disability and Rehabilitation. janv 2010;32(16):1339-45.
48. Eller-Vainicher C, Bassotti A, Imeraj A, Cairolì E, Ulivieri FM, Cortini F, et al. Bone involvement in adult patients affected with Ehlers-Danlos syndrome. Osteoporos Int. 1 août 2016;27(8):2525-31.
49. Castori M, Morlino S, Ghibellini G, Celletti C, Camerota F, Grammatico P. Connective tissue, Ehlers-Danlos syndrome(s), and head and cervical pain. Am J Med Genet C Semin Med Genet. mars 2015;169C(1):84-96.
50. Henderson FC, Austin C, Benzel E, Bolognese P, Ellenbogen R, Francomano CA, et al. Neurological and spinal manifestations of the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017;175(1):195-211.
51. Bulbena A, Pailhez G, Bulbena-Cabré A, Mallorquí-Bagué N, Baeza-Velasco C. Joint hypermobility, anxiety and psychosomatics: two and a half decades of progress toward a new phenotype. Adv Psychosom Med. 2015;34:143-57.
52. Bulbena A, Baeza-Velasco C, Bulbena-Cabré A, Pailhez G, Critchley H, Chopra P, et al. Psychiatric and psychological aspects in the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017;175(1):237-45.
53. Aydede M, Shriver A. Recently introduced definition of « nociplastic pain » by the International Association for the Study of Pain needs better formulation. Pain. juin 2018;159(6):1176-7.
54. Beighton P, Paepe AD, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. American Journal of Medical Genetics. 28 avr 1998;77(1):31-7.
55. Castori M, Morlino S, Celletti C, Celli M, Morrone A, Colombi M, et al. Management of pain and fatigue in the joint hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type): Principles and proposal for a multidisciplinary approach. American Journal of Medical Genetics Part A. août 2012;158A(8):2055-70.
56. Voermans NC, Knoop H, Bleijenberg G, van Engelen BG. Pain in Ehlers-Danlos Syndrome Is Common, Severe, and Associated with Functional Impairment. Journal of Pain and Symptom Management. sept 2010;40(3):370-8.
57. Sacheti A, Szemere J, Bernstein B, Tafas T, Schechter N, Tsipouras P. Chronic pain is a manifestation of the Ehlers-Danlos syndrome. J Pain Symptom Manage. août 1997;14(2):88-93.
58. Simons DG. Myofascial pain syndromes: where are we? Where are we going? Arch Phys Med Rehabil. mars 1988;69(3 Pt 1):207-12.
59. Castori M, Morlino S, Celletti C, Ghibellini G, Bruschini M, Grammatico P, et al. Re-writing the natural history of pain and related symptoms in the joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. American Journal of Medical Genetics Part A. déc 2013;161(12):2989-3004.
60. Dolan AL, Arden NK, Grahame R, Spector TD. Assessment of bone in Ehlers Danlos syndrome by ultrasound and densitometry. Ann Rheum Dis. oct 1998;57(10):630-3.
61. Rabin J, Brown M, Alexander S. Update in the Treatment of Chronic Pain within Pediatric Patients. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. juill 2017;47(7):167-72.
62. Castori M, Camerota F, Celletti C, Danese C, Santilli V, Saraceni VM, et al. Natural history and manifestations of the hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome: A pilot study on 21 patients. American Journal of Medical Genetics Part A. mars 2010;152A(3):556-64.
63. Rombaut L, Malfait F, De Paepe A, Rimbaut S, Verbruggen G, De Wandele I, et al. Impairment and impact of pain in female patients with Ehlers-Danlos syndrome: a comparative study with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. juill 2011;63(7):1979-87.
64. Chopra P, Tinkle B, Hamonet C, Brock I, Gompel A, Bulbena A, et al. Pain management in the Ehlers-Danlos

- syndromes. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. mars 2017;175(1):212-9.
65. Granata G, Padua L, Celletti C, Castori M, Saraceni VM, Camerota F. Entrapment neuropathies and polyneuropathies in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome. Clin Neurophysiol. août 2013;124(8):1689-94.
66. Camerota F, Celletti C, Castori M, Grammatico P, Padua L. Neuropathic pain is a common feature in Ehlers-Danlos syndrome. J Pain Symptom. 2011;
67. Scheper MC, Pacey V, Rombaut L, Adams RD, Tofts L, Calders P, et al. Generalized Hyperalgesia in Children and Adults Diagnosed With Hypermobility Syndrome and Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility Type: A Discriminative Analysis: HMS and EDS-HT in Children and Adults. Arthritis Care & Research. mars 2017;69(3):421-9.
68. Bendik EM, Tinkle BT, Al-shuik E, Levin L, Martin A, Thaler R, et al. Joint hypermobility syndrome: A common clinical disorder associated with migraine in women. Cephalalgia. avr 2011;31(5):603-13.
69. Castori M, Morlino S, Dordoni C, Celletti C, Camerota F, Ritelli M, et al. Gynecologic and obstetric implications of the joint hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type) in 82 Italian patients. Am J Med Genet A. sept 2012;158A(9):2176-82.
70. McIntosh LJ, Stanitski DF, Mallett VT, Frahm JD, Richardson DA, Evans MI. Ehlers-Danlos syndrome: relationship between joint hypermobility, urinary incontinence, and pelvic floor prolapse. Gynecol Obstet Invest. 1996;41(2):135-9.
71. Hakim AJ. Hypermobility, Fibromyalgia and Chronic Pain - 1st Edition [Internet]. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/books/hypermobility-fibromyalgia-and-chronic-pain/9780702030055>
72. Ainsworth SR, Aulicino PL. A Survey of Patients With Ehlers-Danlos Syndrome: Clinical Orthopaedics and Related Research. janv 1993;NA;(286):250-256.
73. Voermans NC, Knoop H, van de Kamp N, Hamel BC, Bleijenberg G, van Engelen BG. Fatigue is a frequent and clinically relevant problem in Ehlers-Danlos Syndrome. Semin Arthritis Rheum. déc 2010;40(3):267-74.
74. Voermans NC, Knoop H. Both pain and fatigue are important possible determinants of disability in patients with the Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. Disability and Rehabilitation. janv 2011;33(8):706-7.
75. Castori M, Celletti C, Camerota F, Grammatico P. Chronic fatigue syndrome is commonly diagnosed in patients with Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type/joint hypermobility syndrome. Clin Exp Rheumatol. juin 2011;29(3):597-8.
76. Rombaut L, Malfait F, De Wandele I, Taes Y, Thijs Y, De Paepe A, et al. Muscle mass, muscle strength, functional performance, and physical impairment in women with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. Arthritis Care Res (Hoboken). oct 2012;64(10):1584-92.
77. Adib N, Davies K, Grahame R, Woo P, Murray KJ. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? Rheumatology (Oxford). juin 2005;44(6):744-50.
78. Gallo. Que sont devenus les adolescents douloureux chroniques? Suivi d'une cohorte.
79. Puledda F, Viganò A, Celletti C, Petolicchio B, Toscano M, Vicenzini E, et al. A study of migraine characteristics in joint hypermobility syndrome a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. Neurol Sci. août 2015;36(8):1417-24.
80. Albayrak i, Yilmaz H, Akkurt HE, Salli A, Karaca G. Is pain the only symptom in patients with benign joint hypermobility syndrome? Clin Rheumatol. sept 2015;34(9):1613-9.
81. Berglund B, Pettersson C, Pigg M, Kristiansson P. Self-reported quality of life, anxiety and depression in individuals with Ehlers-Danlos syndrome (EDS): a

- questionnaire study. *BMC Musculoskelet Disord.* 15 avr 2015;16:89.
82. Pacey V, Tofts L, Adams RD, Munns CF, Nicholson LL. Quality of life prediction in children with joint hypermobility syndrome. *J Paediatr Child Health.* juill 2015;51(7):689-95.
83. Di Stefano G, Celletti C, Baron R, Castori M, Di Franco M, La Cesa S, et al. Central sensitization as the mechanism underlying pain in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *Eur J Pain.* 2016;20(8):1319-25.
84. Arthur K, Caldwell K, Forehand S, Davis K. Pain control methods in use and perceived effectiveness by patients with Ehlers-Danlos syndrome: a descriptive study. *Disabil Rehabil.* 2016;38(11):1063-74.
85. Scheper MC, Juul-Kristensen B, Rombaut L, Rameckers EA, Verbunt J, Engelbert RH. Disability in Adolescents and Adults Diagnosed With Hypermobility-Related Disorders: A Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016;97(12):2174-87.
86. Stern CM, Pepin MJ, Stoler JM, Kramer DE, Spencer SA, Stein CJ. Musculoskeletal Conditions in a Pediatric Population with Ehlers-Danlos Syndrome. *J Pediatr.* 2017;181:261-6.
87. Mitakides JE. The effect of Ehlers-Danlos syndromes on TMJ function and craniofacial pain. *Cranio.* 2018;36(2):71-2.
88. Cazzato D, Castori M, Lombardi R, Caravello F, Bella ED, Petrucci A, et al. Small fiber neuropathy is a common feature of Ehlers-Danlos syndromes. *Neurology.* 12 juill 2016;87(2):155-9.
89. Scheper MC, de Vries JE, Verbunt J, Engelbert RH. Chronic pain in hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome (hypermobility type): it is a challenge. *J Pain Res.* 2015;8:591-601.
90. Engelbert RHH, Juul-Kristensen B, Pacey V, de Wandele I, Smeenk S, Woinarosky N, et al. The evidence-based rationale for physical therapy treatment of children, adolescents, and adults diagnosed with joint hypermobility syndrome/hypermobility Ehlers Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):158-67.
91. Whitehead L. The measurement of fatigue in chronic illness: a systematic review of unidimensional and multidimensional fatigue measures. *J Pain Symptom Manage.* janv 2009;37(1):107-28.
92. Kanjwal K, Saeed B, Karabin B, Kanjwal Y, Grubb BP. Preliminary observations suggesting that treatment with modafinil improves fatigue in patients with orthostatic intolerance. *Am J Ther.* nov 2011;18(6):449-52.
93. Mathias CJ, Low DA, Iodice V, Owens AP, Kirbis M, Grahame R. Postural tachycardia syndrome--current experience and concepts. *Nat Rev Neurol.* 6 déc 2011;8(1):22-34.
94. Seneviratne SL, Maitland A, Afrin L. Mast cell disorders in Ehlers-Danlos syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics.* 2017;175(1):226-36.
95. Jacks SK, Zirwas MJ. Abnormal wound healing related to high-dose systemic corticosteroid therapy in a patient with Ehlers-Danlos syndrome benign hypermobility Type. *Cutis.* oct 2016;98(4):E20-3.
96. Van Damme T, Colige A, Syx D, Giunta C, Lindert U, Rohrbach M, et al. Expanding the clinical and mutational spectrum of the Ehlers-Danlos syndrome, dermatosparaxis type. *Genetics in Medicine.* sept 2016;18(9):882-91.
97. Reinstein E, DeLozier CD, Simon Z, Bannykh S, Rimoin DL, Curry CJ. Ehlers-Danlos syndrome type VIII is clinically heterogeneous disorder associated primarily with periodontal disease, and variable connective tissue features. *Eur J Hum Genet.* févr 2013;21(2):233-6.
98. D'hondt S, Van Damme T, Malfait F. Vascular phenotypes in nonvascular subtypes of the Ehlers-Danlos syndrome: a systematic review. *Genetics in Medicine.* juin 2018;20(6):562-73.

99. Weinberg J, Doering C, McFarland EG. Joint surgery in Ehlers-Danlos patients: results of a survey. *Am J Orthop.* juill 1999;28(7):406-9.
100. Castori M, Sperduti I, Celletti C, Camerota F, Grammatico P. Symptom and joint mobility progression in the joint hypermobility syndrome (Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type). *Clin Exp Rheumatol.* déc 2011;29(6):998-1005.
101. Morlino S, Dordoni C, Sperduti I, Venturini M, Celletti C, Camerota F, et al. Refining patterns of joint hypermobility, habitus, and orthopedic traits in joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *Am J Med Genet A.* avr 2017;173(4):914-29.
102. Nourissat G, Vigan M, Hamonet C, Doursounian L, Deranlot J. Diagnosis of Ehlers-Danlos syndrome after a first shoulder dislocation. *J Shoulder Elbow Surg.* janv 2018;27(1):65-9.
103. Ericson WB, Wolman R. Orthopaedic management of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):188-94.
104. Glanzmann MC, Audigé L. Efficacy of platelet-rich plasma injections for chronic medial epicondylitis. *J Hand Surg Eur Vol.* 1 sept 2015;40(7):744-5.
105. Castori M. Surgical recommendations in Ehlers-Danlos syndrome(s) need patient classification: the example of Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type (a.k.a. joint hypermobility syndrome). *Dig Surg.* 2012;29(6):453-5.
106. Larson CM, Stone RM, Grossi EF, Giveans MR, Cornelsen GD. Ehlers-Danlos Syndrome: Arthroscopic Management for Extreme Soft-Tissue Hip Instability. *Arthroscopy.* déc 2015;31(12):2287-94.
107. Vavken P, Tepolt FA, Kocher MS. Open inferior capsular shift for multidirectional shoulder instability in adolescents with generalized ligamentous hyperlaxity or Ehlers-Danlos syndrome. *J Shoulder Elbow Surg.* juin 2016;25(6):907-12.
108. Pollock RG, Owens JM, Flatow EL, Bigliani LU. Operative results of the inferior capsular shift procedure for multidirectional instability of the shoulder. *J Bone Joint Surg Am.* juill 2000;82-A(7):919-28.
109. Hoffler CE, Matzon JL, Lutsky KF, Kim N, Beredjiklian PK. Radiographic Stage Does Not Correlate With Symptom Severity in Thumb Basilar Joint Osteoarthritis. *J Am Acad Orthop Surg.* déc 2015;23(12):778-82.
110. Adams JE, Habbu R. Tendinopathies of the Hand and Wrist. *J Am Acad Orthop Surg.* déc 2015;23(12):741-50.
111. Redmond JM, Chen AW, Domb BG. Greater Trochanteric Pain Syndrome. *J Am Acad Orthop Surg.* avr 2016;24(4):231-40.
112. Makovicka JL, Hartigan DE, Patel KA, Tummala SV, Chhabra A. Medial Patellofemoral Ligament Reconstruction Using All-Soft Suture Anchors for Patellar Fixation. *Arthroscopy Techniques.* 1 mars 2018;7(3):e231-7.
113. Matziolis G, Drahn T, Perka C. [Spontaneous patellar tendon rupture in a patient with Ehlers-Danlos syndrome]. *Unfallchirurg.* déc 2003;106(12):1051-3.
114. Williams J, Hutt J, Rickman M. Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in Ehlers-Danlos Syndrome. *Case Rep Orthop* [Internet]. 2015 [cité 18 déc 2018];2015. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4499396/>
115. Illig KA, Thompson RW, Freischlag JA, Donahue DM, Jordan SE, Edgelow PI, éditeurs. *Thoracic Outlet Syndrome* [Internet]. London: Springer London; 2013 [cité 6 déc 2018]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4471-4366-6>
116. Villani E, Garoli E, Bassotti A, Magnani F, Tresoldi L, Nucci P, et al. The Cornea in Classic Type Ehlers-Danlos Syndrome: Macro- and Microstructural Changes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 11 déc 2013;54(13):8062.

117. Gharbiya M, Moramarco A, Castori M, Parisi F, Celletti C, Marengo M, et al. Ocular Features in Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility Type: A Clinical and In Vivo Confocal Microscopy Study. *American Journal of Ophthalmology*. sept 2012;154(3):593-600.e1.
118. Kosho T, Miyake N, Hatamochi A, Takahashi J, Kato H, Miyahara T, et al. A new Ehlers-Danlos syndrome with craniofacial characteristics, multiple congenital contractures, progressive joint and skin laxity, and multisystem fragility-related manifestations. *Am J Med Genet A*. 2010 Jun;152A(6):1333-46.
119. Burkitt Wright EMM, Porter LF, Spencer HL, Clayton-Smith J, Au L, Munier FL, et al. Brittle cornea syndrome: recognition, molecular diagnosis and management. *Orphanet J Rare Dis*. 4 mai 2013;8:68.
120. Colombi M, Dordoni C, Venturini M, Ciaccio C, Morlino S, Chiarelli N, et al. Spectrum of mucocutaneous, ocular and facial features and delineation of novel presentations in 62 classical Ehlers-Danlos syndrome patients. *Clin Genet*. déc 2017;92(6):624-31.
121. Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D, Alaerts M, Van Laer L, Loeys BL. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg*. nov 2017;6(6):582-94.
122. Segev F, He' on E, Cole WG, Wenstrup RJ, Young F, Slomovic AR, et al. Structural Abnormalities of the Cornea and Lid Resulting from Collagen V Mutations. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1 févr 2006;47(2):565.
123. Richmon JD, Wang-Rodriguez J, Thekdi AA. Ehlers-Danlos syndrome presenting as dysphonia and manifesting as tongue hypermobility: Report of 2 cases. *Ear Nose Throat J*. févr 2009;88(2):E8-12.
124. Weir FW, Hatch JL, Muus JS, Wallace SA, Meyer TA. Audiologic Outcomes in Ehlers-Danlos Syndrome. *Otol Neurotol*. 2016;37(6):748-52.
125. Mitakides J, Tinkle BT. Oral and mandibular manifestations in the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017;175(1):220-5.
126. Kapferer-Seebacher I, Lundberg P, Malfait F, Zschocke J. Periodontal manifestations of Ehlers-Danlos syndromes: A systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*. nov 2017;44(11):1088-100.
127. Reinstein E, DeLozier CD, Simon Z, Bannykh S, Rimoin DL, Curry CJ. Ehlers-Danlos syndrome type VIII is clinically heterogeneous disorder associated primarily with periodontal disease, and variable connective tissue features. *Eur J Hum Genet*. févr 2013;21(2):233-6.
128. Mataix J, Bañuls J, Muñoz C, Bermejo A, Climent JM. Periodontal Ehlers-Danlos syndrome associated with type III and I collagen deficiencies. *Br J Dermatol*. avr 2008;158(4):825-30.
129. Cunniff C, Williamson-Kruse L. Ehlers-Danlos syndrome, type VIII presenting with periodontitis and prolonged bleeding time. *Clin Dysmorphol*. avr 1995;4(2):145-9.
130. Slootweg PJ, Beemer FA. Gingival fibrinoid deposits in Ehlers-Danlos syndrome. *J Oral Pathol*. mars 1987;16(3):150-2.
131. Perez LA, Al-Shammari KF, Giannobile WV, Wang H-L. Treatment of periodontal disease in a patient with Ehlers-Danlos syndrome. A case report and literature review. *J Periodontol*. mai 2002;73(5):564-70.
132. Reichert S, Riemann D, Plaschka B, Machulla HK. Early-onset periodontitis in a patient with Ehlers-Danlos syndrome type III. *Quintessence Int*. nov 1999;30(11):785-90.
133. Machet L, Hüttenberger B, Georgesco G, Doré C, Jamet F, Bonnin-Goga B, et al. Absence of inferior labial and lingual frenula in Ehlers-Danlos syndrome: a minor diagnostic criterion in French patients. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11(4):269-73.
134. Hakim AJ, Grahame R, Norris P, Hopper C. Local anaesthetic failure in joint

- hypermobility syndrome. *J R Soc Med.* févr 2005;98(2):84-5.
135. Brady AF, Demirdas S, Fournel-Gigleux S, Ghali N, Giunta C, Kapferer-Seebacher I, et al. The Ehlers-Danlos syndromes, rare types. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):70-115.
136. Norton LA, Assael LA. Orthodontic and temporomandibular joint considerations in treatment of patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* janv 1997;111(1):75-84.
137. Coster PJD. Generalized Joint Hypermobility and Temporomandibular Disorders: Inherited Connective Tissue Disease as a Model with Maximum Expression. 2005;12.
138. Schoenhoff F, Schmidli J, Czerny M, Carrel TP. Management of aortic aneurysms in patients with connective tissue disease. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2013 Feb;54(1 Suppl 1):125-34.
139. Zarka S, et al. Mitral valve phenotype in vascular Ehlers Danlos syndrome. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements.* Volume 10, Issue 1, January 2018, Page 107.
140. Camerota F, Castori M, Celletti C, Colotto M, Amato S, Colella A, et al. Heart rate, conduction and ultrasound abnormalities in adults with joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *Clinical Rheumatology.* juill 2014;33(7):981-7.
141. Kosho T, Miyake N, Hatamochi A, Takahashi J, Kato H, Miyahara T, et al. A new Ehlers-Danlos syndrome with craniofacial characteristics, multiple congenital contractures, progressive joint and skin laxity, and multisystem fragility-related manifestations. *Am J Med Genet A.* juin 2010;152A(6):1333-46.
142. 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. *Am J Med Genet A.* juin 2017;173(6):1467-72.
143. Atzinger CL, Meyer RA, Khoury PR, Gao Z, Tinkle BT. Cross-sectional and longitudinal assessment of aortic root dilation and valvular anomalies in hypermobile and classic Ehlers-Danlos syndrome. *J Pediatr.* mai 2011;158(5):826-830.e1.
144. Pearson GD, Devereux R, Loeys B, Maslen C, Milewicz D, Pyeritz R, et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on research in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation.* 12 août 2008;118(7):785-91.
145. Gaisl T, Giunta C, Bratton DJ, Sutherland K, Schlatzer C, Sievi N, et al. Obstructive sleep apnoea and quality of life in Ehlers-Danlos syndrome: a parallel cohort study. *Thorax.* 2017;72(8):729-35.
146. Bratton DJ, Gaisl T, Schlatzer C, Kohler M. Comparison of the effects of continuous positive airway pressure and mandibular advancement devices on sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea: a network meta-analysis. *Lancet Respir Med.* nov 2015;3(11):869-78.
147. Fikree A, Aktar R, Morris JK, Grahame R, Knowles CH, Aziz Q. The association between Ehlers-Danlos syndrome-hypermobility type and gastrointestinal symptoms in university students: a cross-sectional study. *Neurogastroenterology & Motility.* mars 2017;29(3):e12942.
148. Hakim AJ, Grahame R. Non-musculoskeletal symptoms in joint hypermobility syndrome. Indirect evidence for autonomic dysfunction? *Rheumatology (Oxford).* 1 sept 2004;43(9):1194-5.
149. Gazit Y, Nahir AM, Grahame R, Jacob G. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. *Am J Med.* juill 2003;115(1):33-40.
150. De Wandele I, Rombaut L, Malfait F, De Backer T, De Paepe A, Calders P. Clinical heterogeneity in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos Syndrome. *Research in Developmental Disabilities.* mars 2013;34(3):873-81.

151. Nelson AD, Mouchli MA, Valentin N, Deyle D, Pichurin P, Acosta A, et al. Ehlers Danlos syndrome and gastrointestinal manifestations: a 20-year experience at Mayo Clinic. *Neurogastroenterol Motil.* nov 2015;27(11):1657-66.
152. Danese C, Castori M, Celletti C, Amato S, Lo Russo C, Grammatico P, et al. Screening for celiac disease in the joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. *Am J Med Genet A.* sept 2011;155A(9):2314-6.
153. Laszkowska M, Roy A, Lebowitz B, Green PHR, Sundelin HEK, Ludvigsson JF. Nationwide population-based cohort study of celiac disease and risk of Ehlers-Danlos syndrome and joint hypermobility syndrome. *Dig Liver Dis.* sept 2016;48(9):1030-4.
154. Abonia JP, Wen T, Stucke EM, Grotjan T, Griffith MS, Kemme KA, et al. High prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with inherited connective tissue disorders. *J Allergy Clin Immunol.* août 2013;132(2):378-86.
155. Vounotrypidis P, Efremidou E, Zazos P, Pitiakoudis M, Maltezos E, Lyratzopoulos N, et al. Prevalence of joint hypermobility and patterns of articular manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2009;2009:924138.
156. Zeitoun J-D, Lefèvre JH, de Parades V, Séjourné C, Sobhani I, Coffin B, et al. Functional digestive symptoms and quality of life in patients with Ehlers-Danlos syndromes: results of a national cohort study on 134 patients. *PLoS ONE.* 2013;8(11):e80321.
157. Fikree A, Aktar R, Grahame R, Hakim AJ, Morris JK, Knowles CH, et al. Functional gastrointestinal disorders are associated with the joint hypermobility syndrome in secondary care: a case-control study. *Neurogastroenterol Motil.* avr 2015;27(4):569-79.
158. Beckers AB, Keszthelyi D, Fikree A, Vork L, Masclee A, Farmer AD, et al. Gastrointestinal disorders in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type: A review for the gastroenterologist. *Neurogastroenterol Motil.* août 2017;29(8).
159. Kulas Sjøborg M-L, Leganger J, Rosenberg J, Burcharth J. Increased Need for Gastrointestinal Surgery and Increased Risk of Surgery-Related Complications in Patients with Ehlers-Danlos Syndrome: A Systematic Review. *Dig Surg.* 2017;34(2):161-70.
160. Frank M, Adham S, Zinzindohoué F, Jeunemaitre X. Natural history of gastrointestinal manifestations in vascular Ehlers-Danlos syndrome: A 17-year retrospective review. *J Gastroenterol Hepatol.* 24 oct 2018.
161. Adham S, Zinzindohoué F, Jeunemaitre X, Frank M. Natural history and surgical management of colonic perforations in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a retrospective review. *Dis Col Rect.* 2019; in press.
162. El Masri H, Loong T-H, Meurette G, Podevin J, Zinzindohoué F, Lehur P-A. Bowel perforation in type IV vascular Ehlers-Danlos syndrome. A systematic review. *Tech Coloproctol.* 2018;22(5):333-41.
163. Kajbafzadeh A-M, Sharifi-Rad L, Seyedian SSL, Mozafarpour S, Paydary K. Generalized joint hypermobility and voiding dysfunction in children: is there any relationship? *Eur J Pediatr.* févr 2014;173(2):197-201.
164. de Kort LMO, Verhulst JAPM, Engelbert RHH, Uiterwaal CSPM, de Jong TPVM. Lower urinary tract dysfunction in children with generalized hypermobility of joints. *J Urol.* nov 2003;170(5):1971-4.
165. Scheper MC, Nicholson LL, Adams RD, Tofts L, Pacey V. The natural history of children with joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos hypermobility type: a longitudinal cohort study. *Rheumatology.* 1 déc 2017;56(12):2073-83.
166. Beiraghdar F, Rostami Z, Panahi Y, Einollahi B, Teimoori M. Vesicourethral Reflux in Pediatrics With Hypermobility Syndrome. *Nephrourol Mon.* sept 2013;5(4):924-7.

167. Berger J, Lang E, Schaeffer EM. Urological Radiographic Manifestations of the Ehlers-Danlos Syndrome. *The Journal of Urology*. oct 2007;178(4):1490.
168. Wallace SA, Roe B, Williams K, Palmer M. Bladder training for urinary incontinence in adults. *Cochrane Incontinence Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 26 janv 2004 [cité 22 nov 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001308.pub2>
169. McIntosh LJ, Mallett VT, Frahm JD, Richardson DA, Evans MI. Gynecologic disorders in women with Ehlers-Danlos syndrome. *J Soc Gynecol Investig*. juin 1995;2(3):559-64.
170. Derpapas A, Cartwright R, Upadhyaya P, Bhide AA, Digesu AG, Khullar V. Lack of association of joint hypermobility with urinary incontinence subtypes and pelvic organ prolapse. *BJU Int*. avr 2015;115(4):639-43.
171. Hurst BS, Lange SS, Kullstam SM, Usadi RS, Matthews ML, Marshburn PB, et al. Obstetric and gynecologic challenges in women with Ehlers-Danlos syndrome. *Obstet Gynecol*. mars 2014;123(3):506-13.
172. Hugon-Rodin J, Lebègue G, Becourt S, Hamonet C, Gompel A. Gynecologic symptoms and the influence on reproductive life in 386 women with hypermobility type ehlers-danlos syndrome: a cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 13 2016;11(1):124.
173. Sorokin Y, Johnson MP, Rogowski N, Richardson DA, Evans MI. Obstetric and gynecologic dysfunction in the Ehlers-Danlos syndrome. *J Reprod Med*. avr 1994;39(4):281-4.
174. Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev*. 2014;36:104-13.
175. Castori M, Morlino S, Dordoni C, Celletti C, Camerota F, Ritelli M, et al. 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*. sept 2012;158A(9):2176-82.
176. De Vos M, Nuytinck L, Verellen C, De Paepe A. Preterm premature rupture of membranes in a patient with the hypermobility type of the Ehlers-Danlos syndrome. A case report. *Fetal Diagn Ther*. août 1999;14(4):244-7.
177. Hansen M, Kongsgaard M, Holm L, Skovgaard D, Magnusson SP, Qvortrup K, et al. Effect of estrogen on tendon collagen synthesis, tendon structural characteristics, and biomechanical properties in postmenopausal women. *Journal of Applied Physiology*. avr 2009;106(4):1385-93.
178. Park S-K, Stefanyshyn DJ, Loitz-Ramage B, Hart DA, Ronsky JL. Changing hormone levels during the menstrual cycle affect knee laxity and stiffness in healthy female subjects. *Am J Sports Med*. mars 2009;37(3):588-98.
179. Jones TL, Ng C. Anaesthesia for caesarean section in a patient with Ehlers-Danlos syndrome associated with postural orthostatic tachycardia syndrome. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. oct 2008;17(4):365-9.
180. Kuczkowski KM. Labor analgesia for the parturient with an uncommon disorder: a common dilemma in the delivery suite. *Obstet Gynecol Surv*. déc 2003;58(12):800-3.
181. Barabas AP. Ehlers-Danlos syndrome: associated with prematurity and premature rupture of foetal membranes; possible increase in incidence. *Br Med J*. 17 sept 1966;2(5515):682-4.
182. Lumley MA, Jordan M, Rubenstein R, Tsipouras P, Evans MI. Psychosocial functioning in the Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet*. 1 nov 1994;53(2):149-52.
183. Egging DF, van Vlijmen-Willems I, Choi J, Peeters ACTM, van Rens D, Veit G, et al. Analysis of obstetric complications and uterine connective tissue in tenascin-X-deficient humans and mice. *Cell Tissue Res*. juin 2008;332(3):523-32.
184. Sundelin HEK, Stephansson O, Johansson K, Ludvigsson JF. Pregnancy outcome in joint

- hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* janv 2017;96(1):114-9.
185. Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med.* 5 mars 1998;338(10):663-70.
186. Volkov N, Nisenblat V, Ohel G, Gonen R. Ehlers-Danlos syndrome: insights on obstetric aspects. *Obstet Gynecol Surv.* janv 2007;62(1):51-7.
187. Lind J, Wallenburg HCS. Pregnancy and the Ehlers-Danlos syndrome: a retrospective study in a Dutch population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* avr 2002;81(4):293-300.
188. Hagberg C, Berglund B, Korpe L, Andersson-Norinder J. Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) focusing on oral symptoms: a questionnaire study. *Orthodontics and Craniofacial Research.* août 2004;7(3):178-85.
189. De Baets S, Vanhalst M, Coussens M, Rombaut L, Malfait F, Van Hove G, et al. The influence of Ehlers-Danlos syndrome – hypermobility type, on motherhood: A phenomenological, hermeneutical study. *Research in Developmental Disabilities.* janv 2017;60:135-44.
190. Wiesmann T, Castori M, Malfait F, Wulf H. Recommendations for anesthesia and perioperative management in patients with Ehlers-Danlos syndrome(s). *Orphanet J Rare Dis.* 23 juill 2014;9:109.
191. Halko GJ, Cobb R, Abeles M. Patients with type IV Ehlers-Danlos syndrome may be predisposed to atlantoaxial subluxation. *J Rheumatol.* nov 1995;22(11):2152-5.
192. Mast KJ, Nunes ME, Ruyman FB, Kerlin BA. Desmopressin responsiveness in children with Ehlers-Danlos syndrome associated bleeding symptoms. *Br J Haematol.* janv 2009;144(2):230-3.
193. Elbatarny M, Mollah S, Grabell J, Bae S, Deforest M, Tuttle A, et al. Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project. *Haemophilia.* nov 2014;20(6):831-5.
194. Malfait F, De Paepe A. Bleeding in the heritable connective tissue disorders: mechanisms, diagnosis and treatment. *Blood Rev.* sept 2009;23(5):191-7.
195. Colombi M, Dordoni C, Chiarelli N, Ritelli M. Differential diagnosis and diagnostic flow chart of joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type compared to other heritable connective tissue disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* mars 2015;169C(1):6-22.
196. Arendt-Nielsen L, Kaalund S, Bjerring P, Høgsaa B. Insufficient effect of local analgesics in Ehlers Danlos type III patients (connective tissue disorder). *Acta Anaesthesiol Scand.* juill 1990;34(5):358-61.
197. Berglund B, Nordström G, Hagberg C, Mattiasson A-C. Foot pain and disability in individuals with Ehlers-Danlos syndrome (EDS): impact on daily life activities. *Disabil Rehabil.* 18 févr 2005;27(4):164-9.
198. Wolf JM, Cameron KL, Owens BD. Impact of joint laxity and hypermobility on the musculoskeletal system. *J Am Acad Orthop Surg.* août 2011;19(8):463-71.
199. Wegener JT, Frässdorf J, Stevens MF. Effective plexus anaesthesia in a patient with Ehlers-Danlos syndrome type III. *Eur J Anaesthesiol.* juill 2009;26(7):619-21.
200. Besselink-Lobanova A, Maandag NJG, Voermans NC, van der Heijden HFM, van der Hoeven JG, Heunks LMA. Trachea rupture in tenascin-X-deficient type Ehlers-Danlos syndrome. *Anesthesiology.* sept 2010;113(3):746-9.
201. De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet.* juill 2012;82(1):1-11.
202. Rombaut L, Malfait F, De Wandele I, Mahieu N, Thijs Y, Segers P, et al. Muscle-tendon tissue properties in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: Muscle Tension and Achilles Tendon Stiffness in EDS-HT Patients. *Arthritis Care & Research.* mai 2012;64(5):766-72.

203. Smith TO, Jerman E, Easton V, Bacon H, Armon K, Poland F, et al. Do people with benign joint hypermobility syndrome (BJHS) have reduced joint proprioception? A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International.* nov 2013;33(11):2709-16.