

I - Le diagnostic

1.1 Les signes évocateurs de la pathologie

A – Une accumulation des symptômes ci-dessous doit alerter

Dans chacun des sous-types du SED peuvent s'observer les manifestations suivantes (généralement plusieurs) :

- Cutanées : signes de fragilité cutanée, distension, hyperesthésie cutanée, peau très douce, troubles de la cicatrisation (cicatrisation lente et hypertrophique),
- Hémorragiques par fragilité tissulaire : ecchymoses, gingivorragies, épistaxis, ménorragies, hémorragies digestives,
- Articulaires : hypermobilité, entorses, subluxations et luxations, scoliose,
- Proprioceptives : diminution ou perte du sens de positionnement du corps, maladresses, pseudo-paralysies, chutes,
- Digestives : constipation, parfois accès de diarrhée, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien,
- Respiratoires : dyspnée spontanée ou à l'effort, blocages respiratoires, bronchites,
- Cardio-vasculaires : tension basse, fuites valvulaires, anévrysmes ou ruptures artérielles contre-indiquant formellement les manipulations cervicales, épisodes de tachycardie, malaises orthostatiques (POTS),
- Neurovégétatives : frilosité, troubles vaso-moteurs, sudations, fièvres isolées, migraines,
- ORL : hypo et/ou hyperacousie, acouphènes, vertiges, hyperosmie, rhinites, sinusites (allergiques),
- Bucco-dentaires : douleurs et subluxations ou luxations des ATM, altérations dentaires, atteintes gingivales,
- Ophtalmologiques : fatigue visuelle, troubles de la convergence, myopie, astigmatisme,
- Vésico-sphinctériennes : rétention vésicale chronique avec miction par regorgement, perte ou diminution du besoin, incontinence, infections urinaires,
- Génito- sexuelles : dyspareunie, frigidité, fausses couches, accouchements difficiles (plus longs et risques hémorragiques),

- Neuropsychologiques : troubles de la mémorisation, de l'attention, de l'organisation, de l'orientation,
- Syndrome d'activation mastocytaire (SAMA) : pathologie du mastocyte menant à de nombreux symptômes chroniques, notamment cardio-vasculaires, dermatologiques, gastro-intestinaux, neurologiques et respiratoires.

B – La douleur chronique, avec des crises intenses est systématiquement présente

« The pain may interfere with socialization and activities of daily living. It can often affect sleep quality (which is common in EDS), which in turn contributes to functional impairment, independent of the level of fatigue” [Chopra et al., 2017]: la douleur peut entraver la socialisation et les activités de la vie quotidienne. Elle peut souvent affecter la qualité du sommeil (ce qui est commun dans EDS), ce qui, à son tour, contribue à une déficience fonctionnelle, indépendamment du niveau de fatigue.

Chopra et al. (2017) indiquent que la douleur chronique est l'un de symptômes majeurs des patients atteints d'un SEDh. Dans une étude de Voermans en 2009, la prévalence de la douleur chronique était de 90 % chez les patients quel que soit le type de SED, avec des scores plus importants de sévérité de la douleur chez les patients SEDh. La douleur est donc à prendre en compte quel que soit le type de SED.

Dr Forest Tennant, lors de sa présentation « Managing Intractable Pain in Ehlers-Danlos » en 2015, insiste sur le degré de sévérité de la douleur ressentie par les patients SED :

At this point in time, I put EDS in the category of being in the top three or four most severe pain problems. A lot of people for example think that cancer pain is the worst of pain but let me assure you that many EDS patients have pain far beyond any cancer patient I've ever seen. And so, it's one of the pain problems that is severe, has been very troublesome, many physicians are afraid of the disease and of the kind of the pain that EDS patients have

« Pain management should be as diverse as its presentation and treated from all angles” [Chopra et al., p 215, 2017]. Plusieurs types de douleurs sont reconnaissables dans le SED : la douleur peut être nociceptive, neuropathique ou myofasciale, aiguë ou chronique, localisée ou diffuse. La douleur peut tout autant se présenter sous la forme d'une douleur diffuse affectant la quasi-totalité du corps ou de douleur localisée gastro-intestinale ou temporo-mandibulaire, de maux de tête, de dysménorrhée ou de vulvodynie. Ces mécanismes peuvent se combiner, se chevaucher et interagir en formant un Syndrome douloureux.

Il faut noter également qu'environ 30% des enfants avec un SEDh signalent avoir des arthralgies, des maux de dos et des douleurs musculaires. Chopra et al [2017] relèvent que les enfants ne sont généralement pas crus par les praticiens lorsqu'ils expriment leur douleur, alors qu'elle recouvre les mêmes spécificités que celle des adultes : elle peut être aiguë et musculosquelettique comme plus récurrente, voire même chronique.

Les causes de la douleur sont multifactorielles et sont encore mal comprises par les experts. Cela inclut les sublaxations et luxations articulaires, les microtraumatismes autant que les macrotraumatismes, les chirurgies effectuées, la faiblesse musculaire, les désordres proprioceptifs et l'instabilité vertébrale.

Smith (2017) rapporte des facteurs aggravants à cette douleur : les blessures, les changements hormonaux, l'activité physique, les comorbidités survenant et surtout leur gestion par les professionnels de santé, peuvent jouer un rôle important dans l'augmentation ou la diminution des symptômes et des niveaux d'incapacité et de handicap.

In hEDS or HSD, (...), the range and severity of symptoms manifest themselves uniquely in every patient; there are no common stages. The defective nature of the collagen involved in Heds, and HSD, does not accelerate – it doesn't change, it is what it is. However, aggravating factors, such as injuries, hormonal changes, reduced fitness levels, lifestyle, kinesiophobia (...), weight gain, secondary and co-morbid conditions that occur and most importantly, how they are managed by the individual and the medical professionals supporting them, can play a significant role in the increase or decline of symptoms and levels of disability.

Smith (2017)

TABLE I. Review of Literature of Types of Pain in hEDS

Manifestations	Number of patients studied	Incidence (%)	References
Generalized body pain	>800 (cumulative)	90	Jerosch and Prymka [1996]; Camerota et al. [2011]; Hamonet et al. [2012, 2014]; Hamonet and Brock [2015]; Scheper et al. [2015]; Voermans and Knoop, 2011
Soft-tissue pain	>800 (cumulative)	90	Hudson et al. [1998]; Hamonet et al. [2012, 2014]; Scheper et al. [2015]
Dislocations	>800 (cumulative)	78	Voermans et al. [2010]; Hamonet et al. [2012, 2014]
Joint pain	28*	Elbow (43)*	Moore et al. [1985]; Aktas et al. [1989]*; Sacheti et al. [1997]; Tubiana [2000]; Berglund et al. [2005]; McCulloch and Redmond [2010]; Hamonet et al. [2012]*; Hamonet et al. [2014]; Hamonet and Brock, 2015#; Christopherson and Adams [2014]; Scheper et al. [2015]
	232#	Shoulders (80)*	
	644^	Hands (75)* Knees (71)* Spine (67)*	
Fatigue	644 [cumulative]	95	Gulbahar et al. [2006]; Voermans et al. [2009, 2010]; *Celletti et al. [2012]; Hamonet et al. [2012]
	11 [cumulative]	6 (55)*	
Bone loss	23	16 (70)	Gulbahar et al. [2006]
Neuropathic pain	29*	68*	DeGraaf [1973]; Kass and Kayed [1979]; Stoler and Oaklander [2006]*; Camerota et al. [2011]; Voermans et al. [2011]
Loss of proprioception	18*, 32#, 22^	Significant P-value	Helliwell [1994]*; Ferrell et al. [2004]; Fatoye et al. [2009]; #Rombaut et al. [2010]; Zarate et al. [2010]; Celletti et al. [2011]; Galli et al. [2011]; ^Clayton et al. [2013]; Smith et al. [2013]; Deparcy [2016]
Headaches	28*	75*	Sansur et al. [2003]; Schievink et al. [2004]; DeCoster et al. [2005]; Henderson et al. [2005a]; Gulbahar et al. [2006]; Milhorat et al. [2007]*; Bendik et al. [2011]; Rozen [2014]; Hamonet and Brock [2015]
Gastrointestinal pain	21*	85.7*	Douglas and Douglas [1973]; Petros and Swash [2008]; Castori et al. [2010]*; Zarate et al. [2010]; Dordoni et al. [2015]; Hamonet and Brock [2015]; Mohammed et al., 2010
Temporomandibular joint pain	42*	71.4*	*DeCoster et al. [2004, 2005]; Hagberg et al. [2004]
Menorrhagia	387	77.57	Gompel [2016]
Dysmenorrhea		73.1	
Vulvodinia/dyspareunia	387	42	Gompel [2016]

La diminution de la proprioception dans le SED est considérée dans la littérature comme étant un facteur majeur dans la douleur chronique du SED. [Chopra et al., 2017]. Certains auteurs pensent que la mobilité excessive des articulations peut endommager les récepteurs proprioceptifs dans ces mêmes-articulations ; d'autres pensent que c'est la sensation de douleur dans les articulations qui provoquent la diminution de la proprioception ou d'autres encore que la modification de l'élasticité des tissus entre en jeu. « Changes in cutaneous elasticity probably affects pressure information transmitted by cutaneous tactile mechanoreceptors to cortical areas » [Dupuy et al., 2017].

Les personnes SED ont un corps hyper-réactif à la douleur : des sensations tactiles ou des organes profonds étant perçus sur un mode douloureux tout comme si ce corps « *était à vif* » (Hamonet). Le simple fait de devoir exercer des tractions ou des pressions sur les moyens d'union des articulations génère des sensations reçues comme des souffrances souvent intolérables justifiant la recherche de positions extrêmes (« *contorsions antalgiques* »), compte-tenu de la liberté des articulations. Les effleurements, les chocs par inadvertance sont une souffrance, marcher est douloureux, vivre et exister est douloureux. Les enfants, souvent initiés tôt à supporter de corps douloureux souffrent souvent en considérant que c'est naturel d'avoir mal quand on bouge par exemple. Cet excès des réactions sensorielles existe à d'autres niveaux : celui de l'audition avec une sensibilité auditive exacerbée (« *oreille absolue* » chez une musicienne) ou excessive (intolérance au bruit, acouphènes très fréquents) ; celui de l'odorat ou du goût.

Quelle que soit l'hypothèse retenue pour le moment, il est clair que la douleur chronique est associée à des troubles moteurs et proprioceptifs et que l'entraînement de la proprioception est efficace pour diminuer la douleur chronique, comme nous le verrons par la suite.

Une importante composante myofasciale intervient dans la douleur chronique du SED, ce qui entraîne parfois un mauvais diagnostic de fibromyalgie. Chopra et al. (2017) rapportent au sujet du SEDh et de la fibromyalgie "These are to be considered as two distinct conditions with very specific diagnostic criteria. They may co-exist as two separate conditions but have different etiologies". Des études doivent être menées en ce sens.

C – La fatigue est quasi toujours ressentie

La fatigue est fréquente et souvent invalidante, elle est présente chez 84 à 96% des patients avec un SED.

La fatigue est, avec la douleur, le symptôme qui domine le syndrome et qui évolue de pair avec elle lors des crises. Elle est souvent présente dès le lever, plus marquée en fin de journée. Elle s'accroît à l'occasion d'accès qui peuvent se traduire par de la somnolence brutale. Elle crée un état de pénibilité dans tous les actes de la vie courante, majorée par les douleurs, les instabilités articulaires et l'essoufflement.

Hamonet

D'après Smith (2017), la fatigue persistante est souvent ressentie à la fois comme une fatigue physique et une fatigue mentale, comme le fait de se faufiler à travers la mélasse, et on dit qu'elle est étonnante ou ne ressemble à aucun autre type de fatigue.

La fatigue s'accompagne de sensations de lourdeurs des membres, comparés à du plomb (Gersed)

Comme le Gersed, Claire Smith confirme que la fatigue peut varier dans sa gravité sur une base quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle et peut affecter tous les aspects de la vie quotidienne. Des crises de somnolence peuvent survenir à tout moment. Selon Hakim (2013), ce type de fatigue doit absolument être reconnu. Elle n'est pas la simple fatigue ressentie après un exercice physique ou une journée trépidante au travail. La fatigue dans le SED est souvent un manque d'énergie extrême qui peut apparaître après l'activité la plus minime qu'elle soit.

It is not fully alleviated by rest or sleep and is not due to, or like, tiredness following over-exertion. It is not due to muscle weakness (although the individual may feel weak) and is not linked to a loss of motivation or pleasure which occurs in people who are depressed. The physical and mental effects can feel overwhelming.

Smith, 2017

La fatigue ne cède pas avec le repos ou le sommeil et n'est pas due à une faiblesse musculaire. Ce n'est pas dû à une faiblesse musculaire (même si l'individu peut se sentir faible) et n'est pas lié à une perte de motivation ou de plaisir qui se manifeste chez les personnes déprimées. Les effets physiques et mentaux peuvent se révéler écrasants

Selon Pocinki (Ehlers-Danlos national foundation conference – 2014), une part importante de la fatigue dans le SED vient des troubles du sommeil (sommeil pauvre), de la douleur chronique, de la dépression et de la dysautonomie. Mais cela ne veut pas dire que ce sont les seules causes de fatigue. Les facteurs métaboliques doivent également être étudiés (anémie, hypothyroïdie, déficit en micronutriments, vitamines ou magnésium, déficit d'hormones, désordre mitochondrial).

En 2017, Hakim et al. confirment que la fatigue dans le SED a de multiples causes : la pauvre qualité du sommeil et les troubles du sommeil ; la douleur chronique ; le déconditionnement physique ; l'intolérance orthostatique et la dérégulation cardio-vasculaire ; les troubles intestinaux ; les mictions nocturnes ; l'anxiété ou la dépression ; les maux de têtes et migraines. La dysautonomie tient également un rôle important :

Elle est causée par une altération du système nerveux autonome. C'est une maladie dans laquelle les patients se fatiguent rapidement après une activité, après un repas important ou en fin de journée. Ils se sentent somnolents, ils baillent, et ont la sensation d'avoir « les batteries à plat » et manquent d'énergie. A cause de cette fatigue chronique et de cette sensation de faiblesse les diagnostics erronés de dépression, fibromyalgie, fatigue chronique, hypothyroïdie ou de malaise hypoglycémique sont souvent posés.

Bravo, 2016

D – La dysproprioception est très caractéristique des SED

La proprioception désigne la perception, consciente ou non, de la position des différentes parties du corps. Elle fonctionne grâce à de nombreux récepteurs musculaires et ligamentaires, et aux voies et centres nerveux impliqués. Dupuy et al. (2017) indiquent que « few studies that have investigated proprioceptive sensitivity (i.e., joint position sense) in hEDS, have demonstrated the existence of proprioceptive impairment in this population ».

Hamonet (2015) identifie clairement le SED comme une maladie de la proprioception. Le SED est une pathologie du tissu conjonctif, trame de 80 % du corps humain. Tous les organes sont concernés. Deux conséquences en découlent. La première conséquence est la fragilité tissulaire responsable des hémorragies (ecchymoses même spontanées, règles abondantes, saignements des gencives) en raison de la rupture des petits vaisseaux, de la fragilité de la peau, des organes internes et des difficultés de cicatrisation. La deuxième conséquence est : « la modification des réactions mécaniques des tissus conjonctifs qui sont étirables mais ont perdu leur élasticité. La conséquence est alors générale pour tout le corps : les capteurs de sensations (contact, déplacement, douleur, chaleur, froid) ne réagissent pas ou trop ou de façon inappropriée en déformant les sensations ou en les localisant mal ».

Nous comprenons aisément que des dysfonctionnements dans la transmission des informations sensorielles entraînent une diminution des réponses aux stimuli entrants. Ces dysfonctionnements proprioceptifs ont donc un effet important sur la démarche, la fluidité des mouvements, la capacité du corps à prendre et maintenir une posture ou à passer un seuil de porte sans heurter le chambranle, la capacité de savoir quelle pression appliquer pour saisir un objet ou quelle force est nécessaire pour ramasser quelque chose [Smith, 2017]. Cela affecte également la mémoire de ces mouvements: « It affects motor planning – the body's natural ability to register, plan for and then perform a movement correctly and then be able to remember this feedback in order to adapt movements in the future » [Smith, 2017].

Les sensations corporelles internes ou externes ne parviennent pas ou sont déformées et trompeuses. Les chutes sont fréquentes, majorées dans le noir. La perte de sensations est telle parfois qu'on se trouve devant des tableaux de pseudo paralysies d'un ou plusieurs membres (avec une imagerie normale). La non perception de la distension vésicale qui permet de rester des heures, voire une journée sans ressentir le besoin d'uriner procède du même mécanisme ; cela doit jouer aussi pour l'ampoule rectale. Selon Hamonet, il ne s'agit pas ici de troubles dits de la sensibilité profonde comme nous en avons l'expérience dans certaines maladies neurologiques mais d'atteintes moins systématisées, variables en intensité dont l'origine est le dysfonctionnement des capteurs à l'origine de retards dans l'information. L'inhibition par la douleur, la mauvaise efficacité mécanique du système musculo-tendineux viennent encore perturber une motricité difficile chez des personnes, par ailleurs fatiguées. La compensation par l'œil et l'oreille ne se font pas.

E – La dysautonomie est très fréquente dans les SED

La dysautonomie, aussi appelée dysfonctionnement autonome cardiovasculaire, est un dysfonctionnement du système nerveux autonome caractérisé entre autres par de l'hypotension orthostatique ou une tachycardie orthostatique posturale (POTs). Elle est extrêmement fréquente dans le SED.

Bravo (2016) explique clairement le mécanisme de la dysautonomie dans le SED :

Chez un patient avec un système veineux normal, le sang progresse vers le cerveau, mais si les veines sont distendues à cause de la mauvaise qualité d'un collagène moins résistant, le sang stagne dans les membres inférieurs et a plus de difficultés à atteindre le cœur, provoquant une hypoxie cérébrale (...) et les symptômes de la dysautonomie.

Les patients présentant une dysautonomie sont donc sujets à des étourdissements lorsqu'ils se lèvent brusquement, voire même des syncopes à cause d'une mauvaise oxygénation du cerveau (Bravo, 2016).

La dysautonomie se traduit par les symptômes suivants, dans un contexte polymorphe et instable (Bravo, 2016 ; Hamonet ; Smith, 2017 ; Hakim et al., 2017) :

- Fatigue chronique et somnolence ;
- Pré-syncopie ou syncope, notamment lors des changements brusques de position ou le piétinement, ou encore lors de la digestion ;
- Hypotension artérielle habituelle, variable et surtout instable avec possibilité de poussées tensionnelles
- Désordres de la thermorégulation : intolérance au froid, frilosité ; intolérance aux grandes chaleurs humides ;
- Variations thermiques allant d'une température basale parfois à 35°C à des poussées thermiques importantes en dehors de toute infection ;
- Sueurs diurnes ou nocturnes, intéressant le crâne et la partie haute du tronc, sueurs froides trempant les draps ;
- Tachycardie inexplicée, accès de palpitations ;
- Troubles vasomoteurs : les extrémités sont froides, évoquant un syndrome de Raynaud, mais peuvent subir un accès de vasodilatation avec augmentation de la température locale.
- Paresthésies périphériques avec sensations cutanées transitoires ou chroniques de picotements, de piqûres, de chatouillis, ou de sensations de quelque chose qui traîne sur la peau ;

- Difficultés à respirer ou avaler ;
- Soif excessive ;
- Intolérance à l'exercice ;
- Digestion lente provoquant une distension de l'abdomen, des nausées, une perte d'appétit, des ballonnements, une diarrhée ou une constipation ;
- Gastroparésie associée à des nausées, un reflux gastrique et des vomissements ;
- Troubles urinaires du type difficulté à uriner, incontinence ou vidange incomplète de la vessie.

Selon Bravo (2016) et Hakim et al. (2017), le Tilt-Test n'est nécessaire que dans les cas vraiment incertains. Selon eux, le diagnostic peut être réalisé cliniquement et ne demande pas d'exams complexes : « POTS, OH, and some forms of OI can be diagnosed in clinic without the need for complex tests » (Hakim et al., 2017).

F – La dystonie se retrouve très fréquemment

Selon Hamonet et al (2016), 75 % des patients atteints de SED présentent une dystonie.

D'après Henderson et al. (2017), il y a de nombreux patients atteints mais il n'existe pas de littérature documentée à ce sujet.

Le Pr Hamonet retient différents critères d'identification dans le contexte du SED (Marié-Tanay, 2015) :

- 1 - des contractions musculaires involontaires, sans déplacement segmentaire, sous la forme de fasciculations (blépharospasmes surtout, myoclonies sur la face antérieure des cuisses, rappelant la vibration d'un téléphone mobile, dans la poche d'un pantalon).
- 2 - des mouvements brusques, sous la forme de sursauts, des poignets, des épaules, de la tête, des membres inférieurs, ou de mouvements amples, pouvant heurter un obstacle ou une personne et même déséquilibrer le patient s'ils siègent aux membres inférieurs.
- 3 - des mouvements de la main, tremblés, saccadés, hésitants.
- 4 - des tremblements des doigts et poignets, mains tendues, ou au repos.
- 5 - des contractures décrites comme une sensation de durcissement musculaire, de rigidité, freinant le mouvement ou des crampes.
- 6 - des contractures durables en flexion forcée du poignet et des doigts, en flexion et adduction du pied,
- 7 - une crampe de l'écrivain survenant, lors de l'écriture, après un temps variable,

8 - des mouvements répétitifs, incessants, de flexion/extension du pied et du genou en position assise au contact du sol,

9 - des mouvements répétés alternatifs de flexion/extension du tronc et des membres inférieurs, survenant par crises, observés chez une fillette de 6 ans,

10 - des crises toniques diffuses aux membres inférieurs avec des mouvements alternés, violents, majorés par les tentatives d'immobilisation forcée, 11 - des contractions brèves des deux membres inférieurs entraînant une chute.

12 - des crises toniques de l'ensemble d'un hémicorps ou de la totalité du corps avec, parfois, des attitudes en opisthotonos et la possibilité de blessures ou d'hématomes facilités par la finesse de la peau et la grande fragilité des vaisseaux. Elles peuvent être confondues avec des crises d'épilepsie mais l'électroencéphalogramme est normal.

13 - la nuit, ce sont les "rest legs" avec des mouvements, parfois amples et violents, surtout des membres inférieurs.

14 - le bruxisme, rencontré souvent dans le syndrome d'Ehlers-Danlos, pourrait être lié à la dystonie.

Ces contractions dystoniques peuvent provoquer des luxations d'épaule, doigts, hanche, rotule ou de la mâchoire. La durée de ces manifestations de dystonie est habituellement brève mais elles peuvent se prolonger plusieurs jours, semaines, mois ou, très exceptionnellement, années comme cela a été observé dans quelques cas. La dystonie est volontiers associée à l'accentuation d'autres manifestations du syndrome. Il s'agit de douleurs qui peuvent être très intenses et diffuser au-delà de la partie du corps concerné par la dystonie. Ce sont aussi les troubles dysautonomiques (troubles vasomoteurs, sueurs, tachycardie, chute tensionnelle, frissons, frilosité, nausées, sensations de malaise, POTS), auxquels Jaime Bravo (...) rattache la fatigue. La douleur provoquée peut aussi déclencher des manifestations de dystonie, c'est le cas lors d'injections sous-cutanées ou intramusculaires, de traumatismes ou, plus simplement, lors d'une manœuvre d'un examen perçue comme douloureuse par ces patients hyperalgiques. (Marié-Tanay, 2015)

G – Des rétractions musculo-tendineuses sont habituelles

L'examen attentif de la mobilité articulaire du membre inférieur met en évidence des rétractions musculo-tendineuses (genoux et chevilles) chez une majorité de patients ayant un syndrome d'Ehlers-Danlos avec pour corollaires fréquents, la négativité du test de la paume au sol et du recurvatum des genoux. Ces constatations remettent en question la validité du test de Beighton et, plus généralement, le fait que l'hypermobilité est une caractéristique incontournable du syndrome d'Ehlers-Danlos puisque la rétraction musculo-tendineuse est l'une de ses manifestations presque constantes. Retrouvée dans 88% des cas lors d'une première étude présentée au Premier symposium international sur le Syndrome d'Ehlers-Danlos à Gand les 8-9 septembre 2012 ; elle est confirmée par une nouvelle étude sur 232 cas qui retrouve exactement le même chiffre de prévalence de 86%. Ces rétractions sont précoces (59% dans le groupe des enfants de 10 ans et moins). Ceci change complètement le regard porté jusqu'ici sur cette maladie et ouvre des perspectives pour la recherche de ses mécanismes physiopathologiques.

We usually associate hypermobility with flexibility, but some hypermobile people may not present as particularly flexible and may complain of stiffness and tightness. This is often because muscles are not working in an efficient way; they are, instead, having to work overtime to try to stabilize and support the joints, causing them to go into a state of extreme muscular tension.

Smith, 2017

Nous associons habituellement l'hypermobilité à la flexibilité, mais certaines personnes hypermobiles peuvent ne pas présenter une flexibilité partielle et peuvent se plaindre de raideur et d'oppression. C'est souvent parce que les muscles ne fonctionnent pas de manière efficace ; À la place, ils doivent faire des heures supplémentaires pour essayer de stabiliser et de soutenir les articulations, ce qui les met dans un état de tension musculaire extrême.

1.2 Une méthode scientifique éprouvée pour procéder au diagnostic des SEDh, déposée à l'académie de médecine en Mars 2017

A – Le contexte

En l'absence de la possibilité d'utiliser, dans la pratique courante un test biologique de certitude, **le diagnostic repose sur la clinique.**

Depuis une vingtaine d'année, **les descriptions de cliniciens** : Grahame (Londres), Bravo, (USA/ Chili), Chopra (USA), Bulbena (Barcelone), Manicourt (Bruxelles) sont venues bouleverser les descriptions initiales **enrichissant considérablement la séméiologie**, permettant de construire une physiopathologie sur laquelle peuvent s'appuyer des thérapeutiques novatrices efficaces. Ils mettent en avant les **risques iatrogéniques considérables** : aggravations sévères par traitements psychiatriques lourds ou ostéopathiques et de décès par anticoagulants ou une chirurgie abdominale *hasardeuse*.

Ces descriptions, jointes à la découverte d'autres cas dans la famille de cette maladie héréditaire permettent un diagnostic de certitude en l'absence de test génétique qui est absent dans la formes commune (80 à 90% des cas rencontrés).

Les deux symptômes *historiques*, s'ils sont fréquents, n'ont aucune incidence fonctionnelle : l'étirabilité cutanée excessive (73%) et l'hypermobilité articulaire (96%).

Les nombreuses autres manifestations handicapantes de la maladie ont longtemps été occultées ou considérées comme des *comorbidités* alors qu'elles contribuent largement, par leur diversité, au diagnostic. Ce sont les signes suivants: **douleurs multiples rebelles (93%), fatigue (95%)**, troubles du sommeil (85%), **troubles proprioceptifs moteurs (87%)**, dystonie (66%), fragilité cutanée (69%), **désordres neurovégétatifs (76%), tendance hémorragique (83%)** dysfonction respiratoire (79%), hypersensorialités cutanée (69%) auditive (75%), olfactive (71%), vestibulaire (89%),

troubles de la vision binoculaire (80%), **troubles digestifs** importants (70%), altérations bucco-dentaires importantes (70%), troubles vésico-sphinctériens (59%), dyspareunie (61%), obstétricales (66%), **troubles cognitifs** (68%) contrastant avec une intelligence nettement développée, **troubles de l'affectivité** et du comportement dont certains sont en lien avec **le spectre autistique** (des études sont en cours en collaboration avec la Salpêtrière).

Les femmes sont nettement plus symptomatiques que les hommes et représentent **80%** des patients dans les consultations dédiées à ce syndrome.

La démarche de la **recherche médicale clinique** est de réunir les moyens d'un diagnostic aussi certain que possible.

Pour cela, le médecin doit rassembler un "*faisceau de signes*", selon la formule de Sydenham, qui constituera le "*tableau clinique*". Ce terme est employé en référence avec les *tables de Boissier* qui étaient regroupées dans la nosologie de François Boissier de Sauvages (1752). La reproduction de ces signes évocateurs permet de retrouver des patients ayant les mêmes signes et de décrire la maladie. C'est ce que nous avons fait avec Ehlers-Danlos à travers de nombreuses consultations (4000) depuis 20 ans, rejoignant d'autres cliniciens tels que Grahame (Londres), Manicourt (Bruxelles), Bulbena (Barcelone) et Chopra (USA).

La similitude entre les signes retenus par ces auteurs et par nous-même est flagrante.

Les données cliniques peuvent être confirmées par des signes fournis par les examens paracliniques (imagerie, biologie principalement).

Dans le cas du SED, ils ne sont pas nécessaires tant le regroupement des signes cliniques est évocateur et spécifique, comme nous l'avons montré dans un travail présenté le 29 février 2017 à l'Académie nationale de médecine avec création d'un modèle mathématique des signes.

La présence d'un contexte familial avec d'autres cas de SED signe le caractère héréditaire et fournit un argument supplémentaire de poids.

Ces outils diagnostiques existent donc et demandent seulement à être complétés par exemple avec les troubles cognitifs, les manifestations dues au syndrome d'activation mastocytaire (SAMA) qui est une conséquence de la fragilité du collagène.

B- La méthode de diagnostic

Dans une communication à l'**Académie de médecine** (Hamonet C., Brock I., Pommeret St., Pommeret S., Amoretti R., Baeza-Velasco, Metlaine A. **Syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) type III (hypermobile): validation d'une échelle clinique somatosensorielle (ECSS-62), à propos de 626 cas**, Bull. Acad. Natle Méd., 2017, 201, n°2), le Professeur Hamonet et des médecins du GERSED, ont pu présenter une modélisation mathématique des données cliniques et montrer leur spécificité en les comparant à un groupe témoin de sujets normaux (826 témoins, vus en médecine du travail) et de 206 patients non SED. Ce travail confirme des données antérieurement déjà

présentées au premier symposium international sur le Syndrome d'Ehlers-Danlos à Gand en septembre 2012.

En parallèle, l'observation clinique basée sur 2577 patients diagnostiqués syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile. Il a été créé une grille d'évaluation regroupant 79 manifestations cliniques subjectives et objectives.

Ces 79 manifestations ont été classées en 16 familles, puis réduites en 6 axes principaux en partant de la notion de fragilité tissulaire et de dysproprioception, afin de faciliter la modélisation mathématique de l'échelle.

Ces 6 axes sont :

1. Fragilité de la peau, des phanères et des dents
2. Tendance hémorragique
3. Désordres proprioceptifs sensitifs et sensorimoteurs, incluant le contrôle respiratoire et la sensibilité (douleurs)
4. Dysautonomie dont la fatigue, les troubles digestifs et vésico-sphinctériens
5. Troubles de la perception sensorielle (audition, vision, olfaction, contrôle vestibulaire de l'équilibre)
6. Troubles cognitifs.

Lors de l'entretien clinique, le médecin quantifie chaque symptôme et signe d'examen selon une échelle de sévérité de Likert cotée de 0 (absence) à 4 (très important).

Afin de valider l'échelle clinique, une étude transversale a été effectuée comparant 626 patients suivis pour SEDh à 826 témoins sains et à 206 patients suivis en médecine générale ou de spécialité (groupe MGS) pour une autre pathologie que le Syndrome d'Ehlers-Danlos.

L'intérêt de l'étude publiée « réside principalement dans sa capacité à mettre en évidence l'homogénéité du groupe de patients étudiés. Elle contraste avec l'hétérogénéité de l'expression clinique de la maladie. » [Hamonet et al., 2017].

Plusieurs points sont particulièrement remarquables :

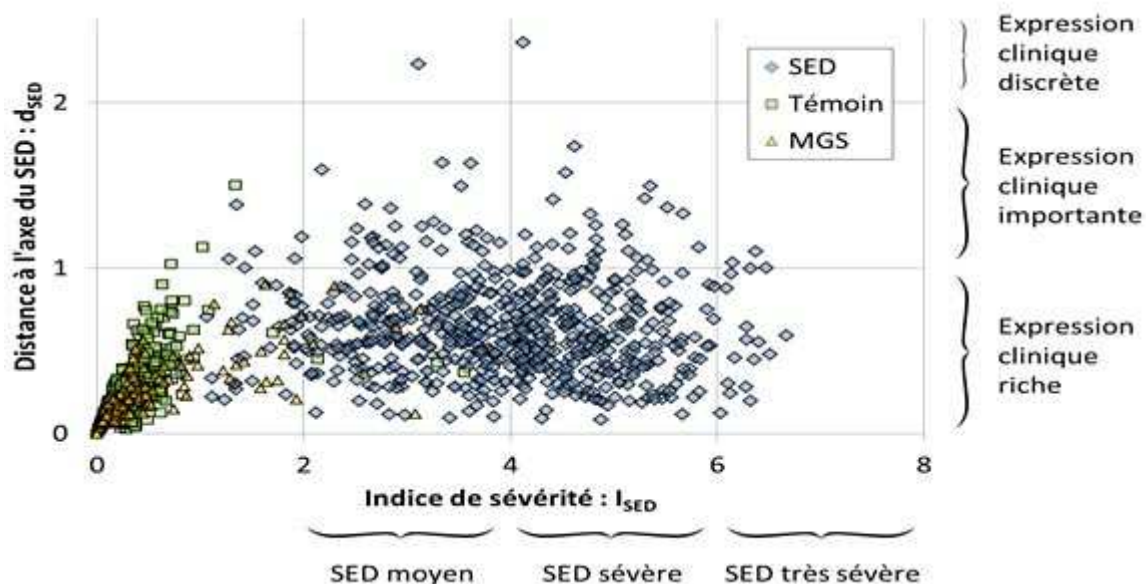
- Seuls 2 axes sur 6 (tendance hémorragique et troubles cognitifs) ne sont pas corrélés, ce qui met en lumière la nécessité d'explorations plus précises sur les troubles cognitifs (peu de littérature à ce jour) ;

- 92.8 % des patients du groupe SED se trouvent dans la zone pathologique contre 0.4% du groupe témoins et 2.9% du groupe MGS ; cela permet de confirmer l'utilité de l'échelle dans le diagnostic du SEDh ;
- « L'association de manifestations digestives, proprioceptives ou végétatives n'est pas liée au hasard. C'est un fait nouveau qui doit permettre de reconsidérer le concept de SED hypermobile et de l'élargir ».

Echelle clinique somatosensorielle (ECSS) de Paris (2015)

Bilan médical & certificat médical Syndrome d'Ehlers-Danlos Hôtel Dieu de Paris		Index de sévérité 0 : absent ; 1 : peu important ; 2 : moyennement important ; 3 : important ; 4 : très important					
Nom :		MANIFESTATIONS HÉMORRAGIQUES					
Prénom :		Hémorragies cutanées	0	1	2	3	4
Sexe : F / M	Date de naissance :	Hémorragies nasales	0	1	2	3	4
Latéralité : droite / gauche		Hémorragies gingivales	0	1	2	3	4
Taille :	Poids :	Hémorragies génitales	0	1	2	3	4
Age du diagnostic :		MANIFESTATIONS DIGESTIVES & PARIÉTALES					
Age des premiers symptômes :		Constipation	0	1	2	3	4
Age du dernier bilan :		Ballonnements	0	1	2	3	4
Autres cas familiaux : oui non		Fausse routes	0	1	2	3	4
Activité sociale :		Dysphagie	0	1	2	3	4
Date de l'examen :		Calculs vésiculaires	0	1	2	3	4
Nom de l'évaluateur :		Reflux gastro-œsophagien	0	1	2	3	4
		Hernies de la paroi abdominale	0	1	2	3	4
		Chirurgie de l'abdomen	0	1	2	3	4
		ÉTAT VÉSICO-SPHINCTÉRIEN & PÉRINÉAL					
DOULEURS		Dysurie (diminution ou perte du besoin)	0	1	2	3	4
Articulaires ou périarticulaires	0 1 2 3 4	Incontinence & impériosité du besoin	0	1	2	3	4
Musculaires	0 1 2 3 4	Prolapsus	0	1	2	3	4
Abdominales	0 1 2 3 4	Infections urinaires	0	1	2	3	4
Génitales	0 1 2 3 4	MANIFESTATIONS BUCCO-DENTAIRES					
Cage thoracique	0 1 2 3 4	Temporo-maxillaires	0	1	2	3	4
Hyperesthésie cutanée	0 1 2 3 4	Dents	0	1	2	3	4
Migraines et/ou céphalées	0 1 2 3 4	Gencives & muqueuse buccale	0	1	2	3	4
FATIGUE	0 1 2 3 4	Orthodontie	0	1	2	3	4
TROUBLES DU SOMMEIL	0 1 2 3 4	MANIFESTATIONS ORL					
DÉSORDRES ARTICULAIRES & LOCOMOTEURS		Hyperacousie	0	1	2	3	4
Hypermobilités articulaires	0 1 2 3 4	Baisse de l'audition	0	1	2	3	4
Score de Beighton	0 2 4 6 9	Perception bilatérale	0	1	2	3	4
Test de Cypel		Acouphènes	0	1	2	3	4
Rétractions ischio-jambiers	0 1 2 3 4	Hyperosmie	0	1	2	3	4
Entorses ou pseudo-entorses	0 1 2 3 4	Vertiges	0	1	2	3	4
Subluxations / luxations / craquements	0 1 2 3 4	MANIFESTATIONS OPHTHALMOLOGIQUES					
Troubles proprioceptifs	0 1 2 3 4	Myopie	0	1	2	3	4
Scoliose	0 1 2 3 4	Fatigue visuelle	0	1	2	3	4
Rétractions plantaires	0 1 2 3 4	Diplopie	0	1	2	3	4
Dystonie	0 1 2 3 4	MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES					
MANIFESTATIONS CUTANÉES		Blocages	0	1	2	3	4
Finesse et transparence de la peau	0 1 2 3 4	Essoufflements	0	1	2	3	4
Cicatrisation difficile	0 1 2 3 4	Bronchites à répétition	0	1	2	3	4
Vergetures	0 1 2 3 4	Affections des voies aériennes supérieures	0	1	2	3	4
Hyperétirabilité	0 1 2 3 4	Dysphonie	0	1	2	3	4
DYSAUTONOMIE		SEXUALITÉ & PROCRÉATION					
Frilosité	0 1 2 3 4	Dyspareunie	0	1	2	3	4
Intolérance à la chaleur	0 1 2 3 4	Difficultés d'érection	0	1	2	3	4
Fièvres inexplicables	0 1 2 3 4	Procréation, accouchement	0	1	2	3	4
Sudation abondante	0 1 2 3 4	Fausse couches spontanées	0	1	2	3	4
Sécheresse conjonctivale	0 1 2 3 4	MANIFESTATIONS DE LA SPHÈRE COGNITIVE					
Sécheresse buccale	0 1 2 3 4	Mémoire de travail	0	1	2	3	4
Tachycardie	0 1 2 3 4	Attention	0	1	2	3	4
Hypotension	0 1 2 3 4	Concentration	0	1	2	3	4
Troubles vasculaires des extrémités	0 1 2 3 4	Orientation spatiale	0	1	2	3	4
MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRES		Orientation temporelle	0	1	2	3	4
Modification morfo cardiaque	0 1 2 3 4	Émotivité	0	1	2	3	4
Altérations des artères	0 1 2 3 4	Anxiété	0	1	2	3	4
Hémorroïdes	0 1 2 3 4	Phobies	0	1	2	3	4
Symptôme(s) dominant(s) :		Signature & cachet					

Comparaison de l'expression symptomatique quantifiée de 636 patients SED versus 826 personnes en consultation de médecine du travail et 206 patients en soins primaires

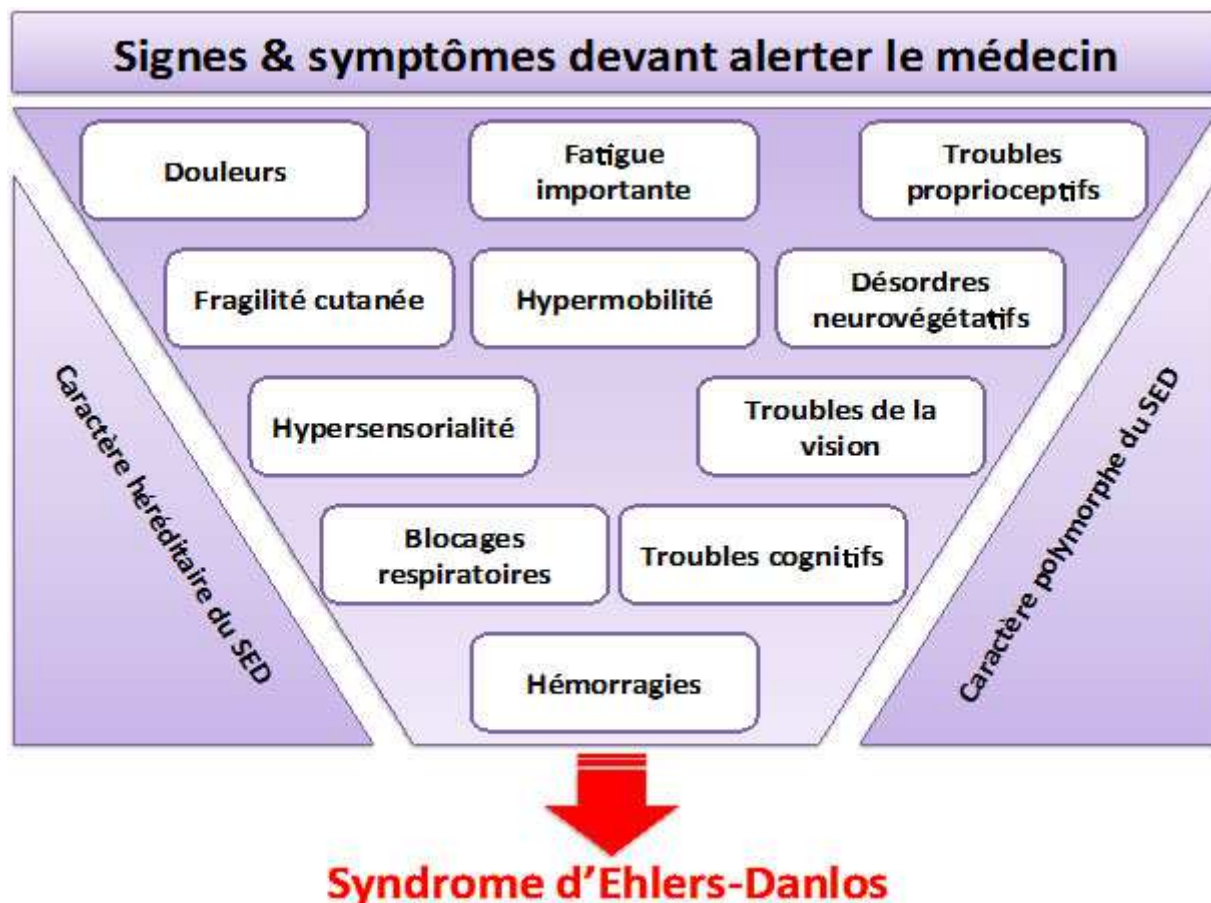


Les signes qui conduisent au diagnostic par leur regroupement

- 1 - **Les douleurs**, articulaires et/ou périarticulaires, musculaires, génitales, abdominales, thoraciques, crâniennes (migraines) diffuses rebelles chroniques avec des crises intenses,
- 2 - **La fatigue** souvent intense, permanente, principale responsable des situations de handicap,
- 3 - **Les troubles proprioceptifs** du contrôle de la motricité: heurts d'objets, maladresses, pseudo entorses, luxations ou subluxations articulaires, dystonie, difficultés à déclencher les contractions musculaires, difficultés du contrôle des muscles respiratoires.
- 4 - **l'hypermobilité articulaire**, localisée (épaule, mains) ou plus diffuse, elle peut diminuer avec l'avance en âge et varie selon le degré de douleurs articulaires et de tensions musculaires. Elle n'est pas responsable des difficultés articulaires et peut être compatible avec de belles performances sportives. Le test utilisé pour la mesurer (Beighton sur 9 points), bien que très populaire chez les rhumatologues et généticiens est imparfait et responsable de faux négatifs et de faux positifs. Les valeurs proposées (4/9, 5/9) pour retenir sa positivité sont aléatoires et très discutables.
- 5 - **Les rétractions** de la nappe musculaire postérieure des membres inférieurs (fléchisseurs des genoux, triceps, muscles plantaires).
- 6 - **La Minceur et la fragilité de la peau**: transparente, douce et veloutée, cicatrisant mal, siège de vergetures précoces ou très importantes, avec expositions aux décharges électriques, étirable.
- 7 - **Les troubles vasomoteurs**, surtout des extrémités (pieds froids simulant une maladie de Raynaud)
- 8 - **Le syndrome hémorragique** (ecchymoses, épistaxis, gingivorragies, méno-métrorragies)
- 9 - **L'hypersensorialité** (auditive, olfactive, vestibulaire, cutanée, photophobie)
- 10 - **Les troubles digestifs** (reflux, ballonnements, ralentissement du transit intestinal, fausses routes, dysphagie).

Ils sont **variables**, chez la même personne atteinte et différents dans leur expression chez les membres d'une même famille, y compris chez des jumeaux homozygotes.

La **constatation de cas identiques** qui est généralement facilement retrouvée malgré la diversité des symptômes, signe le **caractère héréditaire** de la maladie sans qu'il soit besoin d'avoir recours à un test génétique.



La publication de cette échelle clinique ne ferme en rien la porte aux études génétiques comme le précise l'ouverture de l'article : « Cette étude est une étape et la clinique doit, au-delà des troubles cognitifs, s'enrichir des aspects comportementaux et psychoaffectifs. Cette échelle confirme que notre groupe de patients est phénotypiquement stable et homogène. C'est un outil clinique qui pourrait avoir un intérêt pour de futures approches génétiques et notamment des études d'associations pangénomiques (GWAS) sur cette population de patients. » [Hamonet et al., 2017].

1.3 Les critères de diagnostic des trois formes les plus courantes pour la génétique et la recherche : critères selon New-York (2017)

A - Le SED classique – SEDc selon New-York (2017)

- Mode de transmission : autosomique dominant
- Critères majeurs :
 - Hyperextensibilité de la peau et cicatrices atrophiques
 - Hypermobilité Articulaire Généralisée (HAG en français ; ou GJH en anglais pour Generalised Joint Hypermobility) – mesurée selon le score de Beighton et le « questionnaire en 5 points » (5PQ)
- Critères mineurs :
 - Ecchymoses « faciles »
 - Peau douce et pâteuse
 - Fragilité de la peau ou déchirure traumatique
 - Pseudotumeurs des molluscoïdes
 - Sphéroïdes sous-cutanés
 - Hernie
 - Plis épicanthiques
 - Complications de l'hypermobilité articulaire (par exemple entorses, luxation/subluxation, douleur, pied plat flexible)
 - Antécédents familiaux avec un parent du premier degré qui répond à ces critères cliniques

Pour évoquer un SEDc, il faut :

- Le critère majeur 1 – Hyperextensibilité de la peau et cicatrices atrophiques

PLUS

- Le critère majeur 2 – HAG

ET/OU

- Au moins trois critères mineurs

La confirmation par un test moléculaire (recherche de mutations COL5A1 et COL5A2) est obligatoire pour un diagnostic final.

Remarques

On note que même le SEDc, l'hypermobilité articulaire est présente et mise en évidence pour le diagnostic par la présence d'un score Beighton de 5 ou plus. Les complications d'instabilité articulaire peuvent comprendre des entorses, des luxations / subluxations, des dysfonctionnements de l'articulation temporo-mandibulaire, des douleurs mais aussi un pied plat, une dyspraxie et une arthrose précoce, tout comme dans un SEDh. Une hypotonie musculaire et certaines altérations morphologiques (scoliose, déformations du thorax, valgus du coude / du genou / ou hallux valgus) sont régulièrement observées.

La peau est un élément essentiel à l'établissement du diagnostic de SEDc. Elle est hyperextensible et douce, avec de sévères cicatrices atrophiques et des dépôts d'hémossidérine sur les tibias et les surfaces extensives. Les ecchymoses faciles sont également caractéristiques du SEDc, mais également présentes dans le SEDh.

Les troubles gastro-intestinaux sont plus souvent décrites dans le SEDh bien qu'ils puissent être présents également chez les patients avec SEDc. Les troubles gastro-intestinaux peuvent inclure : une dysphagie ; une dyspepsie ; un reflux avec ou sans hernie hiatale ; un syndrome de l'intestin irritable ; des douleurs abdominales non spécifiées ; des dysfonctionnements de type constipation, diarrhée ; un rectocèle. [Ritelli et al., 2013 ; Nelson et al., 2015].

La douleur est une caractéristique commune à tous les SED. Une étude suggère que l'intensité de la douleur dans le SEDc est plus douce et moins fréquente par rapport à celle du SEDh.

B – Le SED vasculaire – SEDv selon New-York (2017)

- Mode de transmission : autosomique dominant
- Critères majeurs :
 - Antécédents familiaux d'un SEDv avec identification d'une mutation du gène COL3A1
 - Rupture artérielle à un âge jeune
 - Perforation spontanée du côlon sigmoïde en l'absence de maladie diverticulaire connue ou d'une autre pathologie intestinale
 - Rupture utérine pendant le 3^{ème} trimestre en l'absence d'une césarienne précédente et/ou de sévères lésions périnéales
 - Formation d'une fistule carotido-caverneuse en l'absence d'un traumatisme
- Critères mineurs :
 - Ecchymoses sans relation avec un traumatisme identifié et/ou avec des localisations atypiques telles que les joues et le dos
 - Peau translucide et fine avec visibilité accrue du réseau veineux
 - Aspect facial caractéristique

- Pneumothorax spontané
- Acrogérie (vieillesse prématurée de la peau des mains et des pieds)
- Pied bot varus équin
- Luxation congénitale de la hanche
- Hypermobilité des petites articulations
- Rupture des tendons et des muscles
- Kératocône (déformation de la cornée)
- Récession gingivale et fragilité gingivale
- Varices à début précoce (avant 30 ans et nullipare s'il s'agit d'une femme)

Pour évoquer un SEDv :

Des antécédents de maladie, rupture ou dissection artérielle chez des individus de moins de 40 ans, des antécédents de rupture inexplicée du colon sigmoïde ou de pneumothorax spontané en présence d'autres caractéristiques compatibles avec le SEDv doivent mener à des études diagnostiques sur un éventuel SEDv.

Une combinaison des autres critères « mineurs » doit aussi amener à un dépistage du SEDv.

Des tests moléculaires sont indiqués en recherche de mutations COL3A1 ou COL1A1. L'absence de résultat n'exclut cependant pas le diagnostic.

Remarques

La présentation la plus courante dans l'enfance est la présence de contusions faciles qui peuvent être accompagnées par la transparence saisissante de la peau. Dans certains cas, ces ecchymoses ont été suffisantes pour soulever la question de l'abus. D'autres signes tels que la luxation congénitale de la hanche et les traits du visage ne sont souvent reconnus que rétrospectivement. Il semble y avoir un risque accru de mort subite chez les hommes de moins de 20 ans, en raison de rupture vasculaire. La raison n'est pas claire, mais ne semble pas être liée exclusivement aux blessures sportives. Dans la plupart des cas, le diagnostic chez ces personnes n'avait pas été effectué avant le décès, de sorte que, en partie, parce qu'ils n'avaient pas d'antécédents familiaux de la maladie, le diagnostic a été fait post-mortem. Habituellement, en l'absence d'antécédents familiaux, le diagnostic de SED vasculaire est rarement pris en compte dans l'enfance, même face à des ecchymoses inexplicées.

En l'absence d'antécédents familiaux, l'hypothèse de SED vasculaire n'est souvent pas émise avant la rupture d'un vaisseau ou d'un organe. Certaines caractéristiques aux conséquences moins graves devraient faire suspecter un SEDv : ecchymoses inhabituelles sans cause identifiée, acrogeria, pneumothorax récurrents, varus équin, apparition précoce de varices et caractéristiques faciales caractéristiques avec des yeux proéminents.

À l'heure actuelle, la durée de vie des personnes touchées est un âge médian d'environ 51 ans (49 ans pour les hommes et 53 ans pour les femmes), mais avec un très large éventail (de 10 à 80 ans environ). La principale cause de décès est la dissection artérielle ou la rupture avec défaillance d'un organe. La nature de la mutation sous-jacente dans COL3A1 influence l'espérance de vie. L'hétérozygotie pour les allèles NULL de COL3A1 (qui représente moins de 5% des mutations reconnues) retarde l'apparition des complications en moyenne de près de 2 décennies. Dans certains cas, les membres de ces familles peuvent avoir peu de manifestations cliniques, même au cours de la 9^{ème} décennie, même si la famille a été identifiée par une personne avec un SEDv manifeste. Cela souligne que les estimations de durée de vie sont des estimations de la population et non strictement applicable à l'individu. La connaissance de la mutation familiale facilite les choix de soins, facilite les options de reproduction et peut être importante dans le choix des modalités de traitement.

C – Le SED hypermobile – SEDh selon New-York (2017)

- Mode de transmission : autosomique dominant à expressivité variable

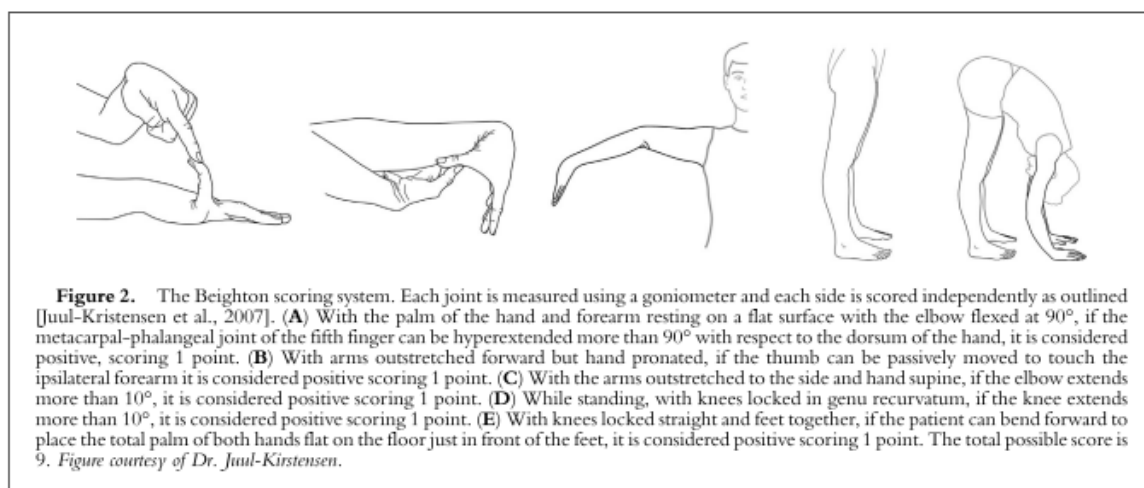
“hEDS is considered to be an autosomal dominant trait with variable expressivity” [Tinkle et al., p51, 2017]

- Base moléculaire inconnue
- Le diagnostic du SEDh reste **clinique** car il n'existe pas encore de test génétique fiable. Cette absence de test fiable pour le moment reflète probablement l'hétérogénéité génétique dans le cadre du SEDh. De plus, la présentation du SEDh peut varier selon l'âge et le sexe.
- Afin de réduire l'hétérogénéité et de faciliter la recherche des causes génétiques sous-jacentes au SEDh, les critères diagnostiques de New-York 2017 sont plus stricts que les critères de Villefranche : “The new criteria of hEDS are stricter than the old Villefranche nosology [...] and the Brighton criteria [...]. This is intended to define a more homogeneous phenotype shared among patients who require long-term medical attention for hEDS and to facilitate scientific identification of the underlying genetic cause(s) of the condition. Accordingly, some patients meeting the old Villefranche and Brighton criteria will not meet the new hEDS criteria. For all these individuals not showing a sufficiently convincing hEDS phenotype, some alternative labels within the above-mentioned spectrum are presented (...)” (Tinkle et al., 2017)
- Il n'existe actuellement aucun test de laboratoire pouvant confirmer ou infirmer le diagnostic.
- L'utilisation du système de notation Brighton est censée être une méthode de dépistage. Il est entendu que le sexe, l'âge, l'ethnicité, la musculation, les exercices d'étirement et d'échauffement affectent toutes les Hypermobilités Articulaires (HA) et donc l'Hypermobilité

Articulaire Généralisée (HAG). Cependant, la surcompensation musculaire, les blessures et la chirurgie peuvent provoquer tout autant une hypermobilité articulaire qu'une hypomobilité. La surcompensation musculaire, comme les ischio-jambiers tendus, peut affecter le degré d'extension du genou et la flexion lombaire de façon négative, tandis que les exercices d'étirement et de réchauffement le font de façon positive. Les blessures peuvent déstabiliser une articulation ou réduire le mouvement. La chirurgie peut également affecter une articulation. Par exemple, une personne avec une fusion de la colonne lombaire peut ne pas être capable d'avoir une flexion vertébrale « positive » vers l'avant pour le score de Beighton. « Therefore, like any clinical tool, there is some subjectivity and this is a guideline not to replace the judgement of the experienced clinician » [Malfait et al., 2017] : Par conséquent, comme tout outil clinique, il y a une certaine subjectivité et : il est important de ne pas remplacer le jugement du clinicien expérimenté. La normalisation des procédures de performance étant nécessaire, ce test de dépistage fait partie des critères nécessaires au diagnostic du SEDh.

- « For patients with lower Beighton scores, the assessment of other joints is often considered, including temporo-mandibular joint, shoulder, hip, foot, wrist, ankle, and other digits. Increased ankle and wrist dorsiflexion, increased internal and external hip rotation, and pes planus have been correlated with Beighton score.» [Malfait et al., 2017] : Pour les patients avec des scores de Beighton inférieurs, l'évaluation d'autres articulations est souvent considérée, y compris l'articulation temporo-mandibulaire, l'épaule, la hanche, le pied, le poignet, la cheville et d'autres doigts. L'augmentation de la dorsiflexion de la cheville et du poignet, l'augmentation de la rotation interne et externe de la hanche et le pes planus (pied plat) sont en corrélation avec le score de Beighton.

- Critère I : Le score de BEIGHTON**



- Enfants et prépubères : au moins 6/9
- 12 ans - 50 ans : au moins 5/9

- > 50 ans : au moins 4/9
- Si perte de plus de 1 point au test de Beighton en fonction de l'âge : Questionnaire 5PQ positif (au moins 2 réponses positives sur 5 au Five-Point Questionnaire)
- Si perte de plus de 1 point au test de Beighton en fonction de l'âge et si justifié : considérer ATM, Épaules, Hanches, Pieds plats, Poignets, Chevilles, autres doigts de la main.
- Questionnaire 5 PQ [Hakim et Grahame, 2003] :
 - Pouvez-vous poser aujourd'hui (ou avez-vous déjà pu) vos mains à plat sur le sol sans plier les genoux ?
 - Pouvez-vous maintenant (ou avez-vous déjà pu) plier votre pouce pour toucher votre avant-bras ?
 - Enfant, amusiez-vous vos amis en contorsionnant votre corps dans des positions étranges, ou pouviez-vous faire le grand écart ?
 - Enfant ou adolescent, votre épaule ou votre genou se sont-ils luxés plus d'une fois ?
 - Vous considérez-vous avec des articulations hyperlaxes ?

TABLE III. The Five-Point Questionnaire. Adapted From [Grahame and Hakim, 2003]
1. Can you now (or could you ever) place your hands flat on the floor without bending your knees?
2. Can you now (or could you ever) bend your thumb to touch your forearm?
3. As a child, did you amuse your friends by contorting your body into strange shapes or could you do the splits?
4. As a child or teenager, did your shoulder or kneecap dislocate on more than one occasion?
5. Do you consider yourself "double-jointed"?
A "yes" answer to two or more questions suggests joint hypermobility with 80–85% sensitivity and 80–90% specificity

- **Critère II : La clinique générale et antécédents : A+B ou A+C ou B+C ou A+B+C**
- **A. Signes cliniques : au moins 5/12**
 - Peau douce et veloutée
 - Extensibilité cutanée modérée (entre 1, 5 et 2 cm)

- Stries atrophiques ou rougeâtres, vergetures
 - Papules piézogéniques bilatérales au talon
 - Hernie récurrente ou hernies multiples (inguinale, crurale, hiatale, ombilicale)
 - Cicatrices atrophiques (au moins deux sites) (sans hémosidérine ou papyracée EDSc)
 - Prolapsus du plancher pelvien, rectal ou utérin sans antécédents majeurs
 - Dentition irrégulière ET palais haut ou étroit
 - Arachnodactylie (signe du poignet de Walker des deux côtés ou signe du pouce de Steinberg des deux côtés)
 - Rapport envergure sur taille au moins 1,05
 - Prolapsus mitral léger ou plus important
 - Dilatation de la racine de l'aorte avec Z score supérieur à +2
-
- **B. Antécédents familiaux de SEDh au premier degré (1 ou davantage)**
-
- **C. Atteintes musculosquelettiques (au moins 1 point sur 3)**
 - Douleurs musculosquelettiques d'au moins 2 membres, tous les jours et depuis plus de 3 mois.
 - Douleurs diffuses depuis plus de 3 mois
 - Dislocation ou instabilité articulaire (sans traumatisme) : au moins 1 point sur 2 :
 - Au moins 3 dislocations de la même articulation OU au moins 2 dislocations pour 2 articulations différentes.
 - Instabilité d'au moins 2 sites sans traumatisme auparavant
-
- **Critère III. Critères d'exclusion (il faut 3/3)**
 - Peau hyperextensible type SEDc
 - Autre maladie acquise ou héréditaire des tissus conjonctifs, auto-immune

- Autre anomalie génétique des tissus conjonctifs, chondrodysplasies.

Pour évoquer le SEDh, il faut :

- Critère 1 validé : score de Beighton positif ou -1 au score de Beighton avec 2 réponses positives au 5PQ
- Critère 2 validé : avec A+B ou A+C ou B+C ou A+B+C
- Critère 3 validé : 3/3

Commentaires généraux

Beaucoup d'autres caractéristiques sont décrites dans le SEDh mais la plupart ne sont pas suffisamment spécifiques ou sensibles à l'heure actuelle pour être incluses dans les critères formels du diagnostic. Cela inclut de façon non exhaustive : les troubles du sommeil, la fatigue, le POTS, les troubles gastro-intestinaux fonctionnels, la dysautonomie, l'anxiété et la dépression. Ces autres manifestations systémiques peuvent être plus incapacitantes encore que les symptômes articulaires, entravent souvent la fonctionnalité et la qualité de vie, et doivent toujours être déterminées lors des consultations cliniques, comme il l'est indiqué dans l'article de Malfait [Malfait et al., 2017] : "These other systemic manifestation may be more debilitating than the joint symptoms, often impair functionality and quality of life, and should always be determined during clinical encounters"

"While they are not part of the diagnostic criteria, the presence of such systemic manifestations may prompt consideration of hEDS in the differential diagnosis" [Malfait et al., 2017]. Même si ces comorbidités ne font pas partie des critères diagnostiques, la présence de ces manifestations doit faire s'interroger sur un éventuel SEDh.

Hakim (HMSA, 2017) insiste sur le fait que, bien qu'il existe des outils de dépistage pour une hypermobilité articulaire généralisée tel que le score de Beighton, les articulations non comprises dans ces scores devraient également être évaluées, en particulier si elles sont le site de douleur ou de blessure. Par exemple, l'épaule, la hanche et la cheville sont des sites communs de douleur et d'instabilité mais ne sont pas inclus dans le score de Beighton. Dans une telle situation, utiliser uniquement le score de Beighton pour décider s'il y a hypermobilité est inapproprié. Il faut également savoir qu'une articulation hypermobile blessée pourrait sembler avoir une amplitude de mouvement « normale », il faut donc grandement se méfier de la raideur de l'articulation hypermobile.

It is also important to note that while there are screening tools for generalized joint hypermobility such as the Beighton Score, joints not included in these scores should also be assessed, particularly if they are sites of pain / injury. For example, the shoulder, hip and ankle are common sites of pain and instability but are not included in the Beighton

Score. In such a situation only using the Beighton Score to decide whether hypermobility might explain a presentation is inappropriate.

Also, one should be aware that an injured hypermobile joint might appear to have a 'normal' range of movement i.e. beware the stiff hypermobile joint.

Hakim (2017)

Révision des diagnostics

A l'heure actuelle, il est recommandé que les diagnostics posés avant la publication des critères de 2017 ne soient pas modifiés à moins qu'un patient décide de participer à une nouvelle recherche ou ait besoin d'être ré-évalué pour une autre raison (Smith, 2017).

En mars 2017, lors de la présentation de ces nouveaux critères de New-York, Dr Francomano répondait à la question « Vais-je perdre mon diagnostic ? » par :

NO. If you have received a diagnosis of hypermobile EDS previously, we do not recommend at this time that you would lose your diagnosis; however, for the purpose of research and the future registry, if you are re-evaluated you should have an updated diagnosis to reflect the changes.

Francomano (2017)