



Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

Syndromes d'Ehlers-Danlos Non Vasculaires

Texte du PNDS

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

Sommaire

1. Liste des abréviations	5
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	7
3. Définition et classification, critères diagnostiques, diagnostics différentiels et aspects génétiques des syndromes d'Ehlers-Danlos Non Vasculaires (SED NV)	8
3.1. Définition	8
3.2. Classification internationale 2017 des 13 types : critères diagnostiques et aspects génétiques	8
3.3. Principaux diagnostics différentiels du SED de type hypermobile (SEDh)	22
3.4. Indication des tests génétiques / Place et apport de la biopsie cutanée	23
3.5. Annonce diagnostique et accompagnement psychologique	24
3.6. Conseil génétique, place du diagnostic prénatal et du diagnostic préimplantatoire	24
4. Prise en charge du retentissement physique des SED NV en rhumatologie, médecine interne, médecine physique et de réadaptation et neurologie - Aspects sociaux	25
4.1. Bilan d'exploration médical (biologie, radiologie et examens complémentaires, kinésithérapie, ergothérapie)	25
4.2. Prise en charge en Médecine Physique et de Réadaptation - Kinésithérapie, ergothérapie, psychomotricité	25
4.3. Prise en charge rhumatologique	26
4.4. Prise en charge en neurologie et psychiatrie	26
4.4.1. <i>Prise en charge des troubles neurologiques des SED NV</i>	26
4.4.2. <i>Prise en charge des troubles psychiatriques des SED</i>	26
4.5. Aspects sociaux (scolarité, insertion professionnelle, place des aidants, aides existantes, évaluation du handicap, recommandations médico-sociales)	27
5. Douleur et fatigue chroniques	27
5.1. Évaluation de la douleur	28
5.2. Prise en charge médicamenteuse selon le type de douleur	29
5.3. Fatigue chronique (2,28,39,83,91)	29
6. Prise en charge des atteintes cutanées	30
6.1. Généralités sur les atteintes cutanées des SED NV (points communs)	30
6.2. SED de type classique (SEDc)	30
6.3. SED de type hypermobile (SEDh)	30
6.4. Autres SED NV	30
6.4.1. <i>SED dermatosparaxis</i>	30
6.4.2. <i>SED parodontal</i>	30
6.4.3. <i>SED musculocontractural (SEDmc) et SED classic-like (SEDcl)</i>	31
6.5. Prise en charge	31
7. Prise en charge du retentissement fonctionnel du SED NV	31
7.1. En orthopédie	31
7.1.1. <i>Prise en charge médicale</i>	32

7.1.2. <i>Prise en charge chirurgicale</i>	33
7.2. En ophtalmologie	35
7.2.1. <i>Prise en charge médico-chirurgicale</i>	35
7.2.2. <i>Prise en charge paramédicale</i>	36
7.3. Au niveau ORL et odontologique	36
7.3.1. <i>Manifestations ORL et odontologiques des SED NV</i>	36
7.3.2. <i>Prise en charge et suivi des patients</i>	37
7.4. Au niveau cardio-vasculaire et pulmonaire	38
7.4.1. <i>Cardio-vasculaire</i>	38
7.4.2. <i>Au niveau pulmonaire</i>	40
7.5. Au niveau gastroentérologique	41
7.5.1. <i>Prise en charge médicale</i>	41
7.5.2. <i>Prise en charge paramédicale</i>	42
7.5.3. <i>Prise en charge chirurgicale</i>	42
7.6. Au niveau de l'appareil urinaire	43
7.6.1. <i>Examen clinique</i>	43
7.6.2. <i>Explorations et prise en charge</i>	43
7.6.3. <i>Suivi des patients</i>	43
7.7. En gynécologie et obstétrique	43
7.7.1. <i>Prise en charge gynécologique médicale</i>	43
7.7.2. <i>Prise en charge chirurgicale</i>	44
7.7.3. <i>Prise en charge obstétricale</i>	44
7.7.4. <i>Consultation pré-conceptionnelle</i>	46
8. Urgence, anesthésie et réanimation	47
8.1. Identifications des différents types de SED NV	47
8.2. Aspects spécifiques, particularités de la prise en charge d'un patient SED	47
8.3. PEC d'une plaie, risque de saignement et aspects hématologiques	48
8.4. PEC des complications articulaires aux urgences, particularités dans les SED NV et prise en charge antalgique	48
8.5. Autres urgences	48
9. Accompagnement des patients	49
9.1. Éducation thérapeutique du patient (ETP)	49
9.2. Réseaux de soins	49
9.3. Réseaux associatifs	51
10. Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	52
11. Annexe 2. Liste des participants	58
12 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	61

13. Annexe 4. Exemple d'ordonnance de kinésithérapie	63
14. Annexe 5. Fiche clinique SED	64
15. Annexe 6. Aides sociales aux personnes handicapées	67
16 Références bibliographiques	69

1. Liste des abréviations

AG	Anesthésie générale
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AVK	Antivitamines K
BAV	Bloc auriculo-ventriculaire
BUT	Mesure du temps de rupture du film lacrymal (break-up time)
CETD	Centre d'Étude et de Traitement de la Douleur
CNSA	Caisse nationale pour l'autonomie
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CPK	Créatine phosphokinase
CRP	Protéine C réactive
CRPus	Protéine C réactive ultra-sensible
DDAVP	Vasopressine désamino-delta-D-arginine
DPI	Diagnostic Préimplantatoire
DPN	Diagnostic Prénatal
ECBU	Examen Cytobactériologique des Urines
ECR	Essai Comparatif Randomisé
ECG	Électrocardiographie
EMG	Électromyogramme
EVA	Échelle Visuelle Analogique
FAN	Facteurs Anti-Nucléaires
FEVG	Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche
HAS	Haute Autorité de Santé
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HLAB27	Human Leucocyte Antigen B27
HTA	Hypertension Artérielle
IAA	Instabilité atlanto-axiale
ICC	Instabilité Crânio-cervicale
IPP	Inhibiteurs de la Pompe à Protons
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
IU	Infection Urinaire
JSH/HSD	Hypermobility spectrum disorders
LCA	Ligament croisé antérieur
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 hydrogéné
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'Aménorrhée
SDT	Syndrome du défilé thoracique
SED NV	Syndromes d'Ehlers-Danlos Non Vasculaires
SED	Syndrome d'Ehlers-Danlos
SEDh	Syndrome d'Ehlers-Danlos Hypermobile
SI	Sacroiliaque
SMA	Syndrome de la moelle attachée
STOP	Syndrome de tachycardie orthostatique posturale
TC	Tissu Conjonctif
TCC	Thérapie cognitivo-comportementale
TENS	Neurostimulation Électrique Transcutanée
TSA	Tronc supra-aortique
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone
TTA	Tubérosité tibiale antérieure
VS	Vitesse de Sédimentation

2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

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 ces maladies rares 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 nouvelles données 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.

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

3.1. Définition

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 essentiellement dus à des anomalies de biosynthèse et/ou de 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 au sens de la définition européenne d'une maladie rare (prévalence en population générale < 1/2.000).

Suite à de nouvelles données sur la génétique des SED, ainsi que de nouvelles descriptions cliniques, la nosologie des SED a dû être actualisée par le consortium international (<https://www.ehlers-danlos.com>). La dernière classification internationale a été établie en 2017 ; elle identifie et décrit 13 types de SED. Ces différents types de SED n'exposent pas aux mêmes complications et leur pronostic et leur prise en charge sont donc différents : il est donc très important de les distinguer. Le diagnostic de chaque type de SED repose sur des critères définis.

Le diagnostic des syndromes d'Ehlers-Danlos se construit grâce à des éléments d'anamnèse personnels et familiaux. 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 (SEDh), dont les bases génétiques ne sont pas encore identifiées 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 pathologies du spectre de l'hypermobilité peut être utilisé, après avoir éliminé les diagnostics différentiels. Les pathologies du spectre de l'hypermobilité ne seront pas traitées dans ce PNDS.

Le présent PNDS concerne tous les types de SED, à l'exception du SED de type vasculaire, qui sont regroupés sous le terme de SED non vasculaires (NV).

3.2. Classification internationale 2017 des 13 types : critères diagnostiques et aspects génétiques

Signes évocateurs de SED

Les symptômes débutent habituellement dans l'enfance, plus ou moins précocement selon le type et la sévérité du SED. Devant une suspicion de SED (quel que soit le type), les principaux signes à rechercher sont : histoire familiale de SED, 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.

Les SED peuvent conduire progressivement à des situations de handicap et des complications, qui vont être détaillées dans ce PNDS.

L'interrogatoire et l'examen clinique recommandés devant une suspicion de SED sont résumés dans la fiche clinique en [annexe 5](#), 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 (scores de Beighton et de Bulbena).

Classification 2017 des SED et critères diagnostiques pour les 13 types

Le tableau des pages suivantes liste les critères permettant de différencier les différents types de SED NV.

Chez l'enfant, le tableau clinique peut être incomplet ce qui justifie en cas de doute diagnostique une réévaluation régulière jusqu'à la fin de la croissance pour affirmer ou infirmer le diagnostic.

Critères diagnostiques des SED (classification internationale de 2017) (1)

Types	Critères	Gènes concernés
<p>SEDc (SED classique)</p> <p>Prévalence 1/30 000</p> <p>TAD</p>	<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 d'hernies, - Epicanthus, - Complications de l'hypermobilité articulaire (luxations, subluxations, douleur), - Présence de parents au premier degré qui remplissent les critères cliniques. <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 	<p><i>COL5A1/2, COL1A1</i></p>

<p>SEDcl (SED classic like)</p> <p>Prévalence inconnue</p> <p>TAR</p>	<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 luxation récidivante (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 un excès de peau, pied plat, hallux valgus, papules piérogéniques - Œdèmes des membres inférieurs en l'absence de défaillance cardiaque, - Faiblesse modérée des muscles proximaux et distaux, - Polyneuropathie axonale, - Atrophie des muscles de la main et des pieds, - Mains acrogériques, doigts en marteau, clinodactylie, brachydactylie - Prolapsus rectal, vaginal ou utérin <p>Le diagnostic suggérant un type classique like nécessite au minimum :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 critères majeurs - Une histoire familiale compatible avec la transmission autosomique récessive 	<p><i>TNXB</i></p>
--	--	--------------------

<p style="text-align: center;">SEDcv (SED cardiaque valvulaire)</p> <p style="text-align: center;">Prévalence inconnue</p> <p style="text-align: center;">TAR</p>	<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 - Luxations articulaires - Déformation du pied : pied plat, pied en 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 la transmission autosomique récessive - Un autre critère majeur et/ou au moins deux critères mineurs 	<p style="text-align: center;">COL1A2</p>
---	--	---

<p>SEDv (SED vasculaire)</p> <p>Prévalence 1 à 9/100 000</p> <p>TAD</p>	<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 de grossesse en l'absence d'antécédent de césarienne et/ou de déchirure périnéale sévère peripartum - 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 hanche - 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 un pneumothorax spontané en présence d'autres signes cohérents avec un SED vasculaire 	<p><i>COL3A1, COL1A1</i></p>
--	--	------------------------------

<p>SEDh (SED hypermobile)</p> <p>Prévalence 1/5 000</p> <p>TAD</p>	<p>Critères diagnostiques : cf Annexe 3 qui détaille la checklist destinée aux médecins de toute spécialité afin d'être en mesure de diagnostiquer un SEDh</p>	<p>Inconnu</p>
<p>SEDa (SED arthrochlasique)</p> <p>Prévalence inconnue</p> <p>TAD</p>	<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 arthrochlasique nécessite au minimum :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Luxation congénitale de hanche bilatérale - Soit hyperextensibilité cutanée, soit hypermobilité articulaire généralisée sévère avec de multiples luxations et subluxations avec au moins 2 critères mineurs 	<p>COL1A1, COL1A2</p>

<p style="text-align: center;">SEDd (SED dermatosparaxis)</p> <p style="text-align: center;">Prévalence inconnue</p> <p style="text-align: center;">TAR</p>	<p>Critères diagnostiques majeurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fragilité cutanée extrême avec des déchirures cutanées congénitales ou postnatales - Signes crânio-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 - 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 : Soit un autre critère majeur et/ou 3 critères mineurs 	
---	---	--

<p style="text-align: center;">SEDk (SED cyphoscoliotique)</p> <p style="text-align: center;">Prévalence inconnue</p> <p style="text-align: center;">TAR</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 particuliers) <p>Critères diagnostiques mineurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une hyperextensibilité cutanée - Peau avec tendance à faire des contusions - Rupture ou anévrisme d'une artère de moyen calibre - Ostéopénie / ostéoporose - Sclérotiques bleues - Hernie ombilicale ou inguinale - Déformation du thorax - Habitus marfanoïde - Pieds en varus équin - 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 - Soit hypermobilité articulaire généralisée associée ou non avec 3 critères mineurs 	<p style="text-align: center;"><i>PLOD1, FKBP14</i></p>
--	---	---

<p style="text-align: center;">BCS (Brittle Cornea Syndrome)</p> <p style="text-align: center;">Prévalence inconnue</p> <p style="text-align: center;">TAR</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 hypercompliant�e - Dysplasie d�evoloppementale de la hanche - Hypotonie dans l'enfance (modérée si présente) - Scoliose - Arachnodactylie - Hypermobilité des articulations distales - Pieds en varus équin, hallux valgus - Contracture modérée des doigts (particulierement du 5�eme) - 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 < 100µ) - ET : Soit au moins un autre critère majeur et/ou 3 critères mineurs 	<p style="text-align: center;"><i>ZNF469, PRDM5</i></p>
--	---	---

<p style="text-align: center;">SEDsp SED spondylodysplasique</p> <p style="text-align: center;">Prévalence inconnue</p> <p style="text-align: center;">TAR</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 équin - 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 craniofaciaux 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 équin, signes crânio-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 thénars et doigts effilés, hypermobilité des articulations distales, signes radiologiques caractéristiques <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) 	<p style="text-align: center;"><i>B4GALT7,</i> <i>B3GALT6,</i> <i>SLC39A13</i></p>
--	---	--

<p style="text-align: center;">SEDmc (SED musculocontractural)</p> <p style="text-align: center;">Prévalence inconnue</p> <p style="text-align: center;">TAR</p>	<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 crânio-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 craniofaciaux caractéristiques - À l'adolescence et à l'âge adulte : contractures congénitales multiples et signes cutanés caractéristiques 	<p style="text-align: center;"><i>CHST14, DSE</i></p>
--	---	---

<p>SEDm (SED myopathique)</p> <p>Prévalence inconnue</p> <p>TAD ou TAR</p>	<p>Critères diagnostiques majeurs :</p> <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>COL12A1</i></p>
---	--	-----------------------

<p>SEDp (SED périodontal)</p> <p>Prévalence inconnue</p> <p>TAD</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 - Vascolarisation 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>
--	---	------------------------

3.3. Principaux diagnostics différentiels du SED de type hypermobile (SEDh)

Étant donné qu'il existe une confirmation moléculaire génétique possible pour les SED NV à l'exception du SEDh, seul ce dernier pose un réel problème diagnostique, reposant uniquement sur l'interrogatoire et la clinique. Les diagnostics différentiels de SED sont nombreux, que ce soit en pédiatrie ou en médecine adulte (4) cf Tableau 1. L'utilisation des nouveaux critères diagnostiques de SEDh prend ici toute son importance et permet d'éviter certaines confusions.

Tableau 1: Principaux diagnostics différentiels des SED

Diagnostics 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 Loeys-Dietz (si craniosténose, luette bifide, anévrismes et tortuosités artérielles)
Syndrome de Silverman* ou de Münchhausen

*NB : concernant le syndrome de Silverman, 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 d'hématomes sous-duraux et/ou d'hémorragies rétiniennes est à interpréter en fonction de l'âge et du contexte de survenue de ces lésions (différence entre un nourrisson non déambulante et un enfant non déambulante). Dans le cadre de ces hématomes sous-duraux et/ou d'hémorragies rétiniennes, il faut systématiquement se référer aux recommandations de bonne pratique concernant le syndrome de bébé secoué émanant de la HAS.

https://www.has-sante.fr/jcms/c_2794425/fr/syndrome-du-bebe-secoue-ou-traumatisme-cranien-non-accidentel-par-secouement

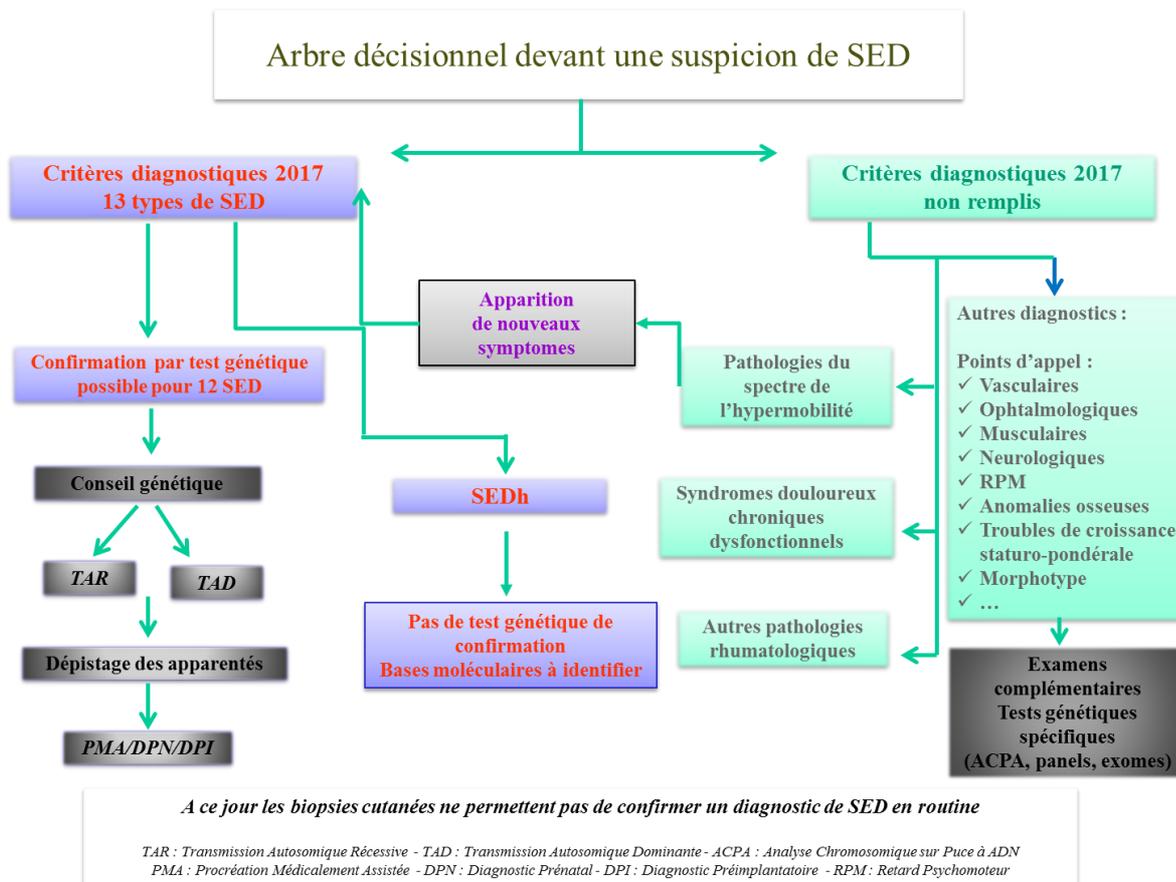
La survenue de fractures précoces inexplicables n'est pas un critère de SED NV et doit orienter vers le syndrome de Silverman ou d'autres diagnostics différentiels de celui-ci (ostéogénèse imparfaite, hypophosphatasie...).

Diagnostics différentiels AVEC déficience intellectuelle

Pathologies génétiques syndromiques comme le syndrome de l'X fragile, le syndrome de Lujan-Fryns, le syndrome de Shprintzen Goldberg, le spectre des mutations *KANSL1*... par exemple

3.4. Indication des tests génétiques / Place et apport de la biopsie cutanée

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



Génétique

Devant le chevauchement phénotypique des différents types de SED NV, le diagnostic final repose sur la confirmation moléculaire du diagnostic.

Cette confirmation génétique reste malheureusement à ce jour impossible pour le type SEDh, seul type dont la base moléculaire est toujours inconnue. La plupart des patients atteints de SEDh restent donc sans diagnostic moléculaire disponible, alors qu'il s'agit de la forme la plus fréquente de SED NV. Néanmoins, du fait de son chevauchement avec les autres types de SED NV, le SEDh reste considéré comme une pathologie liée à une atteinte de la matrice extracellulaire (5–21).

Il existe des panels de séquençage de gènes incluant l'ensemble des gènes connus pour être impliqués dans les SED. Cependant toute démarche d'étude génétique doit être indiquée dans le cadre d'une consultation de génétique, idéalement spécialisée dans les SED, et dans un processus de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP).

L'indication de ces panels est posée chez les patients présentant les critères 2017 de SED NV. Ils peuvent être proposés chez les patients présentant un SED de type hypermobile, afin de ne pas méconnaître une forme modérée d'un autre type de SED NV, notamment de SEDc ou SEDcl. Dans le cas du SEDh, les résultats sont donc souvent d'interprétation difficile et nécessitent d'examiner les familles des cas index, mais aussi souvent des analyses complémentaires relevant de la recherche. La très grande majorité des patients avec un SEDh n'ont donc pour l'instant, soit pas de base moléculaire identifiée, soit pas de réponse formelle à l'issue des tests disponibles à ce jour (variations de signification inconnue).

Ces panels étant très peu rentables dans le SEDh, il n'est pas recommandé pour le moment de le proposer aux patients présentant un désordre du spectre de l'hypermobilité (HSD).

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

3.5. Annonce diagnostique et accompagnement psychologique

L'annonce diagnostique est celle d'une maladie chronique et d'une maladie génétique, faisant souvent suite à une longue errance diagnostique. Une prise en charge psychologique personnalisée doit être systématiquement proposée dès l'annonce du diagnostic (22). Cf paragraphe 4.4.

3.6. 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 s'il existe un bénéfice individuel direct pour son suivi.

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 (CPDPN).

La loi rappelle les conditions de réalisation des diagnostics prénatal (DPN) et préimplantatoire (DPI) qui ne concernent que les « pathologies d'une particulière gravité en l'absence de traitement curatif au moment du diagnostic ». La sévérité des complications des SED NV 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 et sont impossibles à réaliser en l'absence de base moléculaire identifiée et donc impossibles dans le cas des patients avec un SEDh.

4. Prise en charge du retentissement physique des SED NV en rhumatologie, médecine interne, médecine physique et de réadaptation et neurologie - Aspects sociaux

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

Le bilan initial recherchera un diagnostic différentiel : maladie osseuse, neuro-musculaire ou rhumatologique... Un bilan en médecine interne est particulièrement intéressant lors des explorations initiales de ces patients, pour écarter un diagnostic différentiel. Sur le plan biologique, 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 (EOS si possible) 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 et/ou 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 (23–27).

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

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

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 et accompagner l'autonomisation des patients. L'ergothérapie et la psychomotricité sont complémentaires à la prise en charge en kinésithérapie.

Les programmes d'Éducation Thérapeutique des Patients (ETP) s'inscrivent dans cette démarche.

Les exercices d'entraînements cardiovasculaires et musculosquelettiques doivent être encouragés, mais individualisés et adaptés avec précaution, encadrés par un professionnel (APA : enseignant en Activités Physiques Adaptées). 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 (2,22,23,28-44).

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

Un tutoriel sur les principes de la kinésithérapie dans les SED NV est disponible sur le site de la filière OSCAR.

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

4.3. Prise en charge rhumatologique

Les complications articulaires et musculosquelettiques 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 périarticulaires (bursite, tendinite, 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.

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 suggèrent une fragilité du squelette chez les patients adultes atteints de SED NV (28,46,47). Une ostéoporose peut être observée dans les SED cyphoscoliotiques et spondylodysplasiques ; sa présence dans les autres types de SED NV est plus discutée. D'autres études seront donc 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).

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

4.4. Prise en charge en neurologie et psychiatrie

4.4.1. *Prise en charge des troubles neurologiques des SED NV*

Les patients souffrent fréquemment de céphalées. 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'associer aux SED NV : dissection artérielle, malformation de Chiari, instabilité vertébrale, syndrome de la moelle attachée basse, mouvements anormaux, atteinte neuro-musculaire et kystes de Tarlov. Les crises d'épilepsie et un retard de développement global sont très rares et doivent obligatoirement faire évoquer un diagnostic différentiel (49,50).

Certains patients atteints de SEDh se plaignent de troubles mnésiques et attentionnels (probablement favorisés par la fatigue et les douleurs chroniques). Dans ce contexte il convient de faire pratiquer un bilan orthophonique et neuropsychologique exploratoire pour objectiver les anomalies et adapter la prise en charge.

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

4.4.2. *Prise en charge des troubles psychiatriques des SED*

Les dysfonctionnements psychologiques sont fréquents, pouvant exacerber l'expérience de la douleur et les autres signes fonctionnels. Ils sont souvent dûs 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 et un suivi psychiatrique ou psychologique basé plutôt sur une approche cognitivo-comportementale.

Ces aspects sont particulièrement vrais pour le SEDh, pour lequel 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 (2,44,51,52)

Néanmoins, cette prise en charge doit être évoquée pour tous les types de SED NV.

4.5. 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 (affection longue durée, ALD) 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 en lien avec la médecine du travail. L'objectif est de maintenir au maximum l'autonomie du patient. Le poste de travail doit être ergonomique pour réduire la fatigue.

Dans certains cas, certaines mesures pourront donc être préconisées par les médecins de MPR et du travail : prévention des risques de chute ou de blessures, horaires adaptés, télétravail, 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.

La collaboration avec un travailleur social est très souvent utile.

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 projet d'accueil individualisé (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 sont présentées [en annexe 6](#).

5. Douleur et fatigue chroniques

La douleur et la fatigue chroniques sont des caractéristiques majeures de certains SED NV (en particulier le 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>
- <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/doulenf4.pdf>

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

(2,23,25,26,28,30,31,47,53-76)

Avant toute prise en charge, il est important de faire un bilan des traitements déjà reçus dans le passé.

5.1. Évaluation de la douleur

En raison du risque important de douleur dans les SED NV, celle-ci doit systématiquement être évaluée lors de chaque consultation. Des questionnaires et des échelles de douleurs doivent être utilisés pour les situations de douleur aiguë. 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 et la qualité de vie (recommandations HAS de PEC de la douleur chronique des patients).

Échelles de mesure de l'intensité de la douleur (<https://www.sfetd-douleur.org>)

- Échelle numérique comme l'échelle visuelle analogique : EVA)

Diagnostic de la douleur neuropathique :

- Questionnaire de recherche des douleurs neuropathiques : DN4,

Évaluation de l'intensité de la douleur neuropathique :

- Neuropathic pain symptom inventory : NPSI

Évaluation du retentissement de la douleur :

- Échelle d'évaluation (auto-évaluation ou hétéro-évaluation) de l'impact fonctionnel induit par la migraine : HIT-6

Échelle du retentissement émotionnel :

- Hospital anxiety and depressive scale : HAD

Évaluation multidimensionnelle :

- Brief pain inventory BPI

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. On peut retrouver :

- Une hétéroévaluation chez les moins de 4 ans (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'hétéroévaluation pour s'assurer de la bonne compréhension.
- 6-8 ans : EVA pédiatrique (horizontale),
- Après 8 -10 ans : évaluation numérique simple.

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) '<https://www.sfetd-douleur.org/recos-et-referentiels/>) ou PEDIADOL (<http://pediadol.org/-Evaluation-.html>).

Concernant les douleurs chroniques de l'enfant, il existe peu d'échelles. 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 de rechercher un absentéisme scolaire, un isolement des pairs, une diminution des activités, et d'évaluer l'impact familial des douleurs chroniques.

5.2. Prise en charge médicamenteuse selon le type de douleur

Le traitement des douleurs nécessite une approche et un suivi multidisciplinaire et adapté 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. Recommandations de la SFETD https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/06/recos_opioides_forts_sfetd_version_longue.compressed.pdf

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 (cf : <https://www.sfetd-douleur.org/recos-et-referentiels/> (39). En cas de ressauts ou subluxations 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.

Chez les enfants, peu de traitements médicamenteux contre la douleur bénéficient d'une AMM. Chez les enfants avec un SEDh, le traitement de la douleur est axé sur la prévention et peut être mieux géré avec une approche multidisciplinaire.

Parmi les méthodes non médicamenteuses peuvent être proposées selon les cas : (auto)-hypnose, sophrologie, relaxation, méditation, acupuncture, mésothérapie, 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 prise en charge conjointe psychologique et en MPR est souvent recommandée pour gérer efficacement les douleurs chroniques.

Un suivi régulier, idéalement dans une structure douleur chronique, permet de réajuster le traitement en fonction des plaintes du patient (61,89,90).

L'efficacité, sur les douleurs et la fatigue, des injections de lidocaïne en sous-cutané, de l'oxygénothérapie discontinuée, des antiparkinsoniens, du baclofène, de la lévocarnitine 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 d'un avis d'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 (2,22,28,30,39,61).

5.3. Fatigue chronique (2,28,39,83,91)

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 à ce jour insuffisantes pour recommander des médicaments contre la fatigue.

6. Prise en charge des atteintes cutanées

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

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 pathologique 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 fil non résorbable, laissé en place plus longtemps (15 jours) et retiré progressivement (1 point sur 2) (94).

6.2. SED de type classique (SEDC)

La peau présente une extensibilité au-delà de la normale (22). Elle est douce et fragile avec une cicatrisation difficile conduisant à 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, à partir de l'âge de la marche.

6.3. SED de type hypermobile (SEDh)

La peau dans le SEDh est différente de la peau normale et ces différences constituent une aide au diagnostic (2). Sa texture est douce, soyeuse ou veloutée au toucher et également hyperextensible (2), plus fragile que la normale, mais beaucoup moins que dans les autres types de SED NV. Les ecchymoses faciles sont courantes, mais variables. Des vergetures horizontales (notamment au niveau dorsal), anormalement larges, peuvent apparaître pendant la croissance et ne sont pas nécessairement associées à une prise de poids (2).

La cicatrisation des plaies peut être altérée et responsable de cicatrices légèrement atrophiques et élargies. Un délai de cicatrisation plus long est fréquent. Ces troubles peuvent être exacerbés par l'utilisation de stéroïdes locaux ou systémiques (95).

6.4. Autres SED NV

6.4.1. **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. La peau est relâchée avec des plis redondants, en particulier dans le cou et autour des poignets et des chevilles. Outre sa fragilité, la peau est hyperextensible, avec une texture douce et pâteuse, une augmentation des plis palmaires et des cicatrices atrophiques. 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).

6.4.2. **SED parodontal**

Les manifestations cutanées comprennent une hyperextensibilité cutanée, des ecchymoses faciles, une cicatrisation lente des plaies, la formation de cicatrices dystrophiques, et surtout une décoloration pré-tibiale noirâtre très évocatrice (97).

6.4.3. SED musculocontractural (SEDmc) et SED classic-like (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 siège). De plus, ces hématomes sont différents des ecchymoses faciles rapportées couramment dans les SED NV et des volumineux hématomes du SEDcl, car ils peuvent avoir des conséquences graves et nécessiter parfois une intervention chirurgicale et une transfusion sanguine (98).

6.5. Prise en charge

La prise en charge des atteintes cutanées repose sur les recommandations suivantes (à adapter selon le type de SED et le degré de fragilité cutanée) :

- Éviter les situations de traumatisme et les sports de contact/pivot/collectifs (22).
- Mise en place de protections en mousse (protège-tibias sur mesure ...) et de bandages, de casque et de 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, avec des points plus nombreux et rapprochés et laissés en place deux fois plus longtemps qu'habituellement, et consolidés par l'utilisation de stéri-strips pour 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(e) IDE retirera les fils progressivement (un point sur deux) et surveillera la cicatrisation. Ces recommandations sont obligatoires pour le SEDc et les formes rares de SED NV avec fragilité cutanée marquée. Dans le type hypermobile, 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 ne modifie pas le tableau clinique de base (22).
- La chirurgie peut être difficile en raison de la fragilité des tissus. La vasopressine désamino-delta-D-arginine (DDAVP) peut être utile pour normaliser le temps de saignement. Bien que le saignement soit lié à la fragilité des tissus et des capillaires plutôt qu'au temps de coagulation, il peut être bénéfique en cas d'ecchymose, d'épistaxis ou avant des procédures telles que les extractions dentaires (22).
- 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).

7. **Prise en charge du retentissement fonctionnel du SED NV**

7.1. En orthopédie

La multiplication ou la sévérité des événements articulaires (entorses et luxations) peut conduire à une indication chirurgicale.

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

7.1.1. *Prise en charge médicale*

L'instabilité de l'épaule est un problème très courant, qui peut répondre à la thérapie physique. Les radiographies et l'IRM sont généralement normales.

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

L'instabilité de la cheville est un problème fréquent. La cheville a tendance à céder sur terrain accidenté, provoquant souvent des chutes. Les entorses sont fréquentes et aggravent l'instabilité chronique. La thérapie physique (travail proprioceptif et renforcement musculaire) et les orthèses sont les piliers du traitement médical (103). Les douleurs résiduelles sur ce terrain sont habituellement très lentement régressives, et imposent d'éliminer une complication, articulaire ou tendineuse, de l'entorse.

L'instabilité articulaire sacro-iliaque est très fréquente 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.

L'hyperextension des articulations interphalangiennes proximales des doigts est fréquente (103). En cas de douleur ou de blocage des doigts, les gantelets compressifs et les attelles en huit peuvent être utiles.

La douleur de hanche est fréquente. 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, visible 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.

La douleur de hanche peut aussi être d'origine radiculaire due à une discopathie L4 – L5.

La prise en charge des scolioses est multidisciplinaire nécessitant parfois la confection de corsets ou même la réalisation d'une chirurgie pour réduire les déformations. Des séances de kinésithérapie sont alors 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 (103).

Les syndromes du défilé thoracique sont fréquents chez les patients avec un SED NV (103). La thérapie physique est essentielle pour soulager ces symptômes. Les injections de toxine botulinique dans les muscles mineurs antérieurs du scalène ou du pectoral peuvent aussi apporter un soulagement (99–103).

L'épicondylite humérale latérale et médiale est fréquente. Le syndrome du tunnel radial est également très fréquent chez ces patients (103). Ces problèmes sont souvent résolus spontanément, par thérapie physique ou par d'autres modalités (104).

La douleur au poignet est une plainte fréquente (103). Une immobilisation transitoire et le port d'orthèses souples permettent de soulager les douleurs.

Les déformations en hallux valgus sont courantes, souvent associées 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).

Le SEDh n'est pas associé à des neuropathies, ni à des myopathies primitives, mais les patients présentent souvent des **lésions nerveuses secondaires à un traumatisme ou à une compression** (103). La chirurgie décompressive des nerfs périphériques peut avoir un intérêt, après examen neurologique clinique et paraclinique approfondi (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.

7.1.2. Prise en charge chirurgicale

7.1.2.1.Particularités des SED NV

Les chirurgies doivent essayer de respecter les surfaces articulaires, et seront réalisées au mieux par un chirurgien expert de ces pathologies.

Chaque indication chirurgicale doit être si possible discutée en consultation pluridisciplinaire. En effet, **il est à noter que la principale plainte exprimée par le patient est la douleur et que la chirurgie orthopédique peut très rarement traiter cette plainte**. De plus, la chirurgie orthopédique peut paradoxalement être associée à une aggravation de la douleur dans le SEDh (105).

La décision chirurgicale est donc posée en cas d'échec de la rééducation ou lorsque les traitements antalgiques et les traitements permettant d'améliorer la stabilisation articulaire sont arrivés au bout de leurs possibilités.

La rééducation postopératoire est primordiale et repose sur un travail proprioceptif précoce et une reprise rapide d'une activité physique (pour éviter la fonte musculaire et le déconditionnement). L'immobilisation ne doit donc pas être trop longue. Il est par ailleurs conseillé de pratiquer de petites incisions (optimisation de la cicatrisation) (103).

7.1.2.2.Techniques préconisées (50,103,106,107)

En cas d'échec des traitements orthétiques, il est fréquemment proposé des gestes de ligamentoplastie.

Techniques préconisées par articulations pour les SED NV :

Rachis cervical

L'instabilité crânio-cervicale et la malformation d'Arnold-Chiari peuvent nécessiter une intervention chirurgicale (103). Une IRM dynamique verticale serait idéale pour l'évaluation de la colonne cervicale (mais encore peu disponible). 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 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 II.

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).

Poignet

La stabilisation chirurgicale du poignet fonctionne relativement bien en cas d'instabilité de l'articulation radio-ulnaire, médio-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 (103).

Pouce

Les problèmes de pouce sont presque universels chez les patients avec un SED NV (103). Une articulation trapézo-métacarpienne (TM) du pouce non arthritique, douloureuse et instable peut être stabilisée chirurgicalement, avec un bon pronostic. 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 arthrodeuse 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

La chirurgie endoscopique peut apporter un soulagement considérable si le diagnostic est correct (111). Les lésions labrales 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 lésion peut procurer un soulagement considérable de la douleur. Une intervention chirurgicale pour l'instabilité des articulations sacroiliaques est rarement nécessaire, mais peut soulager immédiatement et définitivement la douleur (103).

Genou

La chirurgie peut être utilisée pour rétablir les relations anatomiques (103). Dans le cadre des luxations de rotules, les transpositions de la tubérosité tibiale antérieure (TTA) offrent de bons résultats. La reconstruction du ligament fémoro-patellaire médial (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) chez un patient SED NV utilisant une autogreffe complétée par un ligament synthétique avec un bon résultat sur les plans 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).

7.1.2.3. Complications et pronostic

Les chirurgies orthopédiques comportent des risques : récurrence, saignement, troubles de la cicatrisation, infections postopératoires, développement d'adhérences et majoration des douleurs.

Ces complications sont fréquentes et les résultats fonctionnels limités, mais permettent parfois de réduire les douleurs et d'améliorer le pronostic fonctionnel.

La cicatrisation osseuse se fait correctement, mais avec un délai parfois plus long. Dans le cadre d'une chirurgie ligamentaire, il faut évaluer la cicatrisation tissulaire des parties molles (105). Il faut également 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). La fermeture de la peau sera effectuée sans tension excessive et les sutures laissées plus longtemps que normalement recommandé (105) (cf ci-dessus en 6.5).

7.2. En ophtalmologie

Les atteintes ophtalmologiques des SED NV varient selon le type de SED NV.

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.

7.2.1. *Prise en charge médico-chirurgicale*

Orientation diagnostique et examen clinique

Les atteintes ophtalmologiques sont sévères dans le Brittle Cornea syndrome et dans certains types cyphoscoliotiques.

Dans le SED classique, les patients présentent des particularités cornéennes morphologiques et ultrastructurales qui peuvent nécessiter une surveillance accrue (116).

Dans le SEDh, le phénotype oculaire peut comprendre principalement une xérophtalmie, une myopie pathologique, des anomalies du corps vitré et des opacités mineures du cristallin (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 kératoglobus 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.

Le bilan ophtalmologique complet comprend une évaluation de la réfraction, une évaluation de l'acuité visuelle corrigée, une évaluation du diamètre de la cornée qui peut être obtenu à l'aide d'un autororéfracteur (116), un examen biomicroscopique, une mesure du temps de rupture du film lacrymal (BUT) et/ou et un test de Schirmer, une évaluation de la coloration cornéenne à la fluorescéine, une 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).

Particularités de prise en charge des troubles ophtalmologiques selon le type de SED NV

SEDh

Une étude ophtalmologique complète, comprenant les tests BUT et Schirmer I, permet d'évaluer et de traiter au mieux la xérophtalmie et la myopie pathologique, communes dans le 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 opacités cristalliniennes) (117).

SED classique

La seule manifestation découverte au niveau de la cornée dans le SEDc est l'amincissement cornéen (116,122).

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 pour un diagnostic précoce avec étude de la topographie cornéenne
- Conseils en matière d'éducation et de mode de vie : patient, famille, école et autres soignants
- Lunettes de protection en polycarbonate
- Contre-indication des sports violents

7.2.2. 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 fonction des troubles.

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

Suivi des patients

Il n'existe pas de recommandations 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, ainsi qu'un examen à la lampe à fente, pouvant être complétés par un fond d'œil et un BUT.

7.3. Au niveau ORL et odontologique

7.3.1. Manifestations ORL et odontologiques des SED NV

A. Manifestations ORL

Certains symptômes de la tête et du cou (dysphonie, dysphagie, douleurs articulaires temporo-mandibulaires, ...) peuvent amener le patient en consultation ORL (123).

Troubles de l'audition

Chez les enfants atteints de SED NV, la prévalence de la perte auditive est plus élevée que dans la population pédiatrique moyenne (124). La déficience auditive est d'un degré léger, ne nécessitant pas d'appareils auditifs (62).

Dysphagie – Dysphonie

Une dysphagie peut être observée et une manométrie œsophagienne peut être envisagée (123). La dysphonie est relativement courante dans les cas de SEDh. La nasofibroscopie retrouve une incoordination et / ou une hypotonie des cordes vocales. Les anomalies fibroscopiques peuvent être subtiles et peuvent inclure une incoordination des cordes vocales, une subluxation cricoaryténoïde ou une hypomobilité et une perte du tonus musculaire pharyngé (62).

B. Manifestations en odontologie

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-types de SED NV (81,126,132,133).

Il est à noter que de nombreux patients rapportent une moindre réponse aux anesthésiques locaux durant les soins dentaires (134).

Manifestations parodontales dans le SED parodontal (126)

La parodontite sévère et précoce est une des principales caractéristiques du SED parodontal. Le diagnostic de parodontite est fait devant un détachement gingival, une inflammation 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).

B2) Dentition

La dentition elle-même peut présenter des anomalies dans différents types de SED NV. Les dents peuvent être décolorées et l'émail fragile.

Une mobilité dentaire accrue a été notée chez les patients. Les traitements orthodontiques nécessitent de ce fait des forces légères, suivi d'une période de contention prolongée (2,125,126,135,137).

B3) Articulation Temporo-Mandibulaire (ATM)

Comme toute autre articulation dans les SED NV, l'ATM est souvent hypermobile et se (sub)luxé. L'ouverture buccale est souvent limitée. 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 (125,137).

7.3.2. Prise en charge et suivi des patients

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 un 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.

Il n'existe pas de recommandations 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 et précoces, associés à une hygiène dentaire méticuleuse et des soins symptomatiques réalisés avec prudence (125).

Les traitements orthodontiques doivent être plus longs. 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'ATM est complexe. Le premier principe est un travail postural (de l'ATM et du rachis cervical et thoracique). En cas de douleurs et/ou de dysfonction des ATM installées, le premier objectif thérapeutique est en général la levée ou la diminution des spasmes ou des contractures musculaires (125). La mise en place de gouttières soulage parfois. Les indications chirurgicales doivent être uniquement limitées aux cas extrêmes et avec atteinte anatomique de l'ATM (125).

7.4. Au niveau cardio-vasculaire et pulmonaire

7.4.1. Cardio-vasculaire

7.4.1.1. Description des anomalies

Certains patients avec un 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. Ces atteintes sont rares mais doivent être recherchées.

Les complications vasculaires sont une découverte importante dans les sous-types de SED NV (98). Les SED classique, dermatosparaxis et cyphoscoliotique sont associés à un risque de complications vasculaires, cependant significativement beaucoup moins fréquentes que dans le SED vasculaire où de telles complications sont rapportées chez environ 50% des patients (98).

Les patients SED avec un phénotype classique et porteurs de la mutation c.934C>T (p.(Arg312Cys)) du gène *COL1A1*, auraient néanmoins un risque notable de dissection et/ou rupture artérielle. Comme dans le SED vasculaire, ces anévrismes et dissections touchent principalement les artères de grand et moyen calibres (98).

En plus de ces complications mettant en jeu le pronostic vital, plusieurs autres saignements, souvent mineurs, notamment gynécologiques ou gastro-intestinaux, des hémorragies péri-opératoires, des varices, des thromboses veineuses profondes, des gingivorragies et des épistaxis ont été rapportés

dans divers types de SED NV (98). Cependant, il convient de noter que ces manifestations hémorragiques sont également relativement courantes dans la population générale (98).

Le prolapsus de la valve mitrale (PVM) (138), est considéré comme un élément en faveur d'un SEDh, bien que sa véritable signification clinique ne soit pas encore connue (2,139).

La dilatation de la racine aortique et le prolapsus de la valve mitrale sont plus fréquents chez les patients présentant un SED de type classique, le plus souvent sans conséquence clinique (22).

Les patients atteints de SED cardiaque-valvulaire (mutation homozygote dans le gène *COL1A2*) ont un risque majeur d'atteinte valvulaire cardiaque. Les atteintes valvulaires aortique et mitrale sévères sont un critère diagnostique majeur chez ces patients avec un SEDcv (98).

Le syndrome de tachycardie orthostatique posturale (STOP) semble fréquent dans certains SED NV, en particulier de type hypermobile (93), souvent associé à des anomalies cardiaques structurelles et fonctionnelles (93,140).

7.4.1.2.Explorations et prise en charge recommandées

Un bilan échocardiographique 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.

L'évaluation cardiovasculaire et l'imagerie de suivi après le diagnostic de SED classique, SED dermatosparaxis et SED cyphoscoliotique semblent particulièrement importantes.

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.

Pour les SED 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). Notamment, 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 ou à la fin de la croissance chez l'enfant (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). 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 le SED vasculaire (98) plaide pour son utilisation dans les sous-types de SED avec un risque accru de rupture artérielle et / ou d'anévrisme.

De manière anecdotique, le procoagulant desmopressine pourrait être intéressant 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 suspicion de STOP, une consultation de cardiologie dédiée est conseillée. 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 des 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 β -bloquant, parfois mal toléré chez ces patients présentant une pression artérielle de repos basse (2).

7.4.1.3.Prise en charge chirurgicale

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 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.

En cas de dissection artérielle spontanée sans retentissement clinique chez les patients SED classique, 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 clampage 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.

7.4.2. Au niveau pulmonaire

7.4.2.1.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 certains types de SED rares. Lorsque les tissus sont particulièrement fragiles, les fibroscopies bronchiques sont très délicates, et les bronchoscopies sont alors contre-indiquées (145).

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

7.4.2.2.Explorations recommandées et prise en charge

Il est conseillé de rechercher spécifiquement des symptômes liés au syndrome d'apnées du sommeil, en particulier en cas de fatigue et de somnolence diurne (145).

Il est suggéré de réaliser une polysomnographie ou une polygraphie respiratoire chez un patient avec un SED NV soupçonné d'être atteint d'un syndrome d'apnées du sommeil, afin d'analyser le nombre d'apnées-d'hypopnées dans cette population. Un faible IMC n'exclut pas nécessairement un diagnostic possible de syndrome d'apnées du sommeil, chez un patient atteint de SED NV (145). 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 avec un SEDh. L'évaluation repose sur un test de marche et des EFR avec étude de la force des muscles respiratoires. Les aspects rééducatifs comportent une

activité physique programmée et un reconditionnement à l'effort, qui sont importants comme pour tout patient douloureux « musculosquelettique ».

Les endoscopies bronchiques doivent être prudentes, particulièrement lorsque les tissus sont très fragiles.

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.

7.5. Au niveau gastroentérologique

Symptomatologie gastro-intestinale dans les SED NV

Les troubles fonctionnels gastro-intestinaux sont fréquents (particulièrement dans le SEDh) : reflux gastro-œsophagien, dysphagie, épigastalgies, ballonnements, douleurs récurrentes, constipation, diarrhées et troubles de l'évacuation rectale.

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

Il est important de rechercher et de traiter des comorbidités courantes : maladie coéliqua, intolérance au lactose ou au gluten, infection à *Helicobacter Pylori*,... (2,62,63,93,147–151).

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

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 la maladie coéliqua (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 (2,22,147).

Prise en charge

7.5.1. *Prise en charge médicale*

Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de recommandations de soins 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.

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 inhibiteurs de la pompe à protons et laxatifs peuvent permettre de soulager certains symptômes.

Les principales indications chirurgicales digestives sont les hernies, le prolapsus rectal et la diverticulose (2,22,151,156–159).

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).

7.5.2. Prise en charge paramédicale

Un suivi diététique peut être proposé dans le cadre d'une maladie de Crohn ou d'une maladie coéliqua 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.

7.5.3. Prise en charge chirurgicale

Les interventions chirurgicales seront réalisées, au mieux, par une équipe experte de ces pathologies.

7.5.3.1. 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'informations, se reporter à la partie 9.

7.5.3.2. Particularités des SED NV pour la chirurgie

Il est recommandé de proposer une approche conservatrice la moins invasive possible. Pour autant la coelioscopie est rendue difficile par la fragilité des mésos et le risque d'hématomes disséquants et de ruptures vasculaires.

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 côlon, souvent dans un contexte de constipation (160). 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 (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 en 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.

7.5.3.3. Complications

Les principales complications retrouvées sont des perforations récidivantes, des déchirures et éviscérations, des hernies récidivantes et des fistules digestives (159). Des revues systématiques ont révélé que tous les 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 (160,162). Cependant ces manifestations et les complications sont prédominantes dans le SED vasculaire, qui détient également la mortalité la plus élevée (159).

7.6. Au niveau de l'appareil urinaire

7.6.1. *Examen clinique*

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

Une constipation, un prolapsus utérin/vésical/rectal, des diverticules vésicaux et un reflux vésico-urétéral doivent être recherchés et traités (2,62,77,163–167).

7.6.2. *Explorations et prise en charge*

Des explorations uro-génitales complémentaires peuvent être indiquées pour objectiver les troubles : bandelette urinaire/ Examen Cytobactériologique des Urines (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 (77,168–170).

7.6.3. *Suivi des patients*

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

7.7. En gynécologie et obstétrique

7.7.1. *Prise en charge gynécologique médicale*

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 (ménorragies), la dysménorrhée et la dyspareunie/vulvodynie sont les plaintes gynécologiques les plus courantes (particulièrement dans le 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.
(2,62,69,169,171–174,176-178)

7.7.2. *Prise en charge chirurgicale*

7.7.2.1. **Anesthésie / réanimation**

Il n'y a aucune contre-indication majeure 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 anesthésiques locaux et le risque d'hématomes/saignements (179).

7.7.2.2. **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. Une 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 cristalloïdes sont possibles. Certaines études déconseillent l'utilisation de vasodilatateurs, sauf bien évidemment en cas de nécessité vitale (HTA/prééclampsie notamment).
- Privilégier un monitoring non invasif

7.7.3. *Prise en charge obstétricale*

7.7.3.1. **Suivi de grossesse**

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

La grossesse et le post-partum sont à risque de complications dans certains types de SED NV (en particulier en cas de fragilité tissulaire documentée). 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 peu plus fréquentes chez les femmes atteintes de SED NV que dans la population générale. Il est donc raisonnable de surveiller les femmes enceintes atteintes de SED 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 β -méthasone 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. (22)

7.7.3.2. 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 à 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).

Il n'existe pas de recommandation sur le mode d'accouchement optimal (172). Des saignements sévères - en particulier chez les patientes présentant une fragilité vasculaire - doivent toujours être anticipés (172). La césarienne élective est préférable chez les patientes présentant un risque élevé de complications (172).

La décision finale de voie d'accouchement doit être prise en fonction de la balance bénéfice/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
- Une rupture utérine doit faire évoquer le diagnostic de SED vasculaire
- Les risques de la césarienne : hémorragie de la délivrance, tissu utérin fragile difficile à suturer et large cicatrice utérine (175).

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 (versus 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).

7.7.3.3. 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 et infections.

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).

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

Il n'y a actuellement aucun élément tangible permettant d'attribuer au SEDh un surrisque de complications pendant la grossesse. (175)

7.7.4. Consultation pré-conceptionnelle

Des consultations pré-conceptionnelles sont recommandées chez toutes les patientes ayant un SED NV. Cette 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 ayant un SEDh soient entourés et soutenus dans leur choix concernant la planification d'une grossesse. Il est important pour les patientes atteintes 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).

8. Urgence, anesthésie et réanimation

8.1. 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 compétences) conditionne la prise en charge optimale et permet d'anticiper les complications.

8.2. Aspects spécifiques, particularités de la prise en charge d'un patient SED

Anesthésie Réanimation

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

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 précaution pour éviter les complications de type céphalées post-brèches dure-mériennes (159).

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)

L'interrogatoire recherchera une fragilité de la peau, pour prévenir les complications liées aux forces de cisaillement ou à l'utilisation de rubans adhésifs médicaux (190).

Les manifestations hématologiques des SED NV peuvent se traduire par une prédisposition aux saignements et aux ecchymoses. Il faut bien sûr éviter les médicaments qui interfèrent avec l'hémostase. Des anomalies de la coagulation pouvant majorer les manifestations hématologiques sont à rechercher systématiquement.

Néanmoins, les résultats de laboratoire sont généralement normaux et ne permettent hélas pas d'estimer le risque de saignement (190). Dans les rares cas avec anomalie du bilan biologique, la vasopressine désamino-delta-D-arginine (DDAVP) peut être utile pour normaliser le temps de saignement en péri-opératoire.

L'anesthésiste doit éviter si possible : les injections intramusculaires, la pose d'une voie centrale et les ponctions artérielles (privilégier le guidage échographique) et les intubations traumatiques. Il faut si possible maintenir une pression de ventilation basse (pour minimiser le risque de pneumothorax) et discuter des avantages et des inconvénients si un 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.

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. Toute prise en charge pour les patients avec un 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 (105,190,191).

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

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

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 (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.

Il existe peu de données concernant les risques d'épistaxis, de pétéchies, d'hématurie, d'hémoptyisie et d'hémarthroses, qui ne semblent pas plus fréquentes (194).

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).

8.4. PEC des complications articulaires aux urgences, particularités dans les SED NV et prise en charge antalgique

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 (25,101,134,190,195–202).

Aux urgences il est important d'objectiver les lésions en réalisant un bilan radiographique.

8.5. Autres urgences

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 périneurale périphérique (ALR périphérique) sont parfois inefficaces.

9. Accompagnement des patients

9.1. Éducation thérapeutique du patient (ETP)

La fréquence et les modalités du suivi sont individuelles et adaptées à chaque patient. La mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique du patient atteint de SED NV est une mission des centres de référence maladies rares. L'ETP vise à aider les malades et leur entourage, à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec ces maladies chroniques.

Un réseau pluridisciplinaire de professionnels et plusieurs associations de patients travaillent en lien avec le centre de référence des SED NV.

Deux programmes ont été validés par l'ARS en France en 2019 à Garches et à Lyon.

9.2. Réseaux de soins

Liste des centres de référence et de compétence des maladies rares des syndromes d'Ehlers-Danlos Non Vasculaires de la filière OSCAR

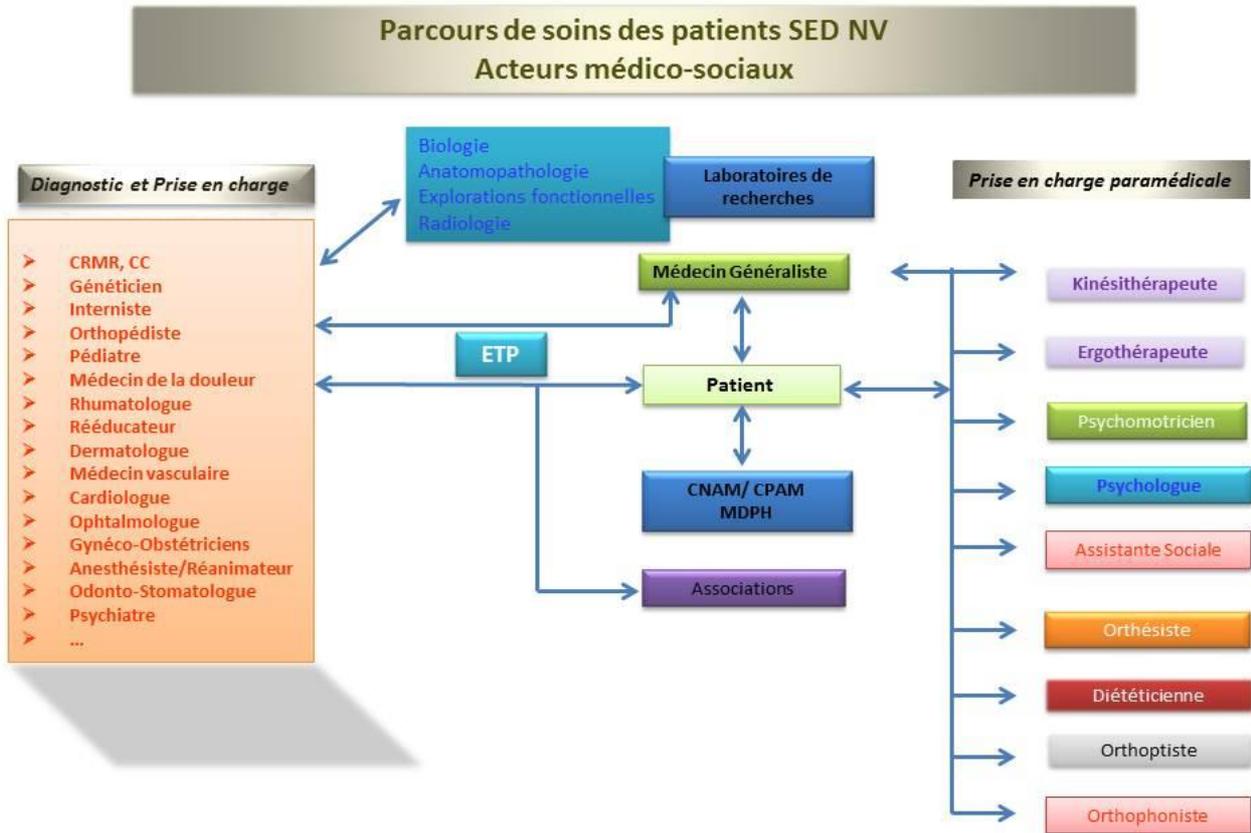
<https://www.filiere-oscar.fr/>

Sites constitutifs SED NV

Paris Necker	Dr Caroline Michot	caroline.michot@aphp.fr
Garches	Dr Karelle Benistan	karelle.benistan@aphp.fr

Centres de compétence SED NV

Caen	Dr Alexandra Desdoits	desdoits-a@chu-caen.fr
Clermont-Ferrand	Dr Bénédicte Pontier	bpontier@chu-clermontferrand.fr
Dijon	Dr Anaïs Arbault	anais.arbault@chu-dijon.fr
Lyon	Dr Jean-Claude Bernard	bernard-mpr@cmcr-massues.com
Marseille	Dr Tiffany Busa	tiffany.busa@ap-hm.fr
Montpellier	Dr Marjolaine Willems	m-willems@chu-montpellier.fr
Nancy	Dr Roland Jaussaud	r.jaussaud@chru-nancy.fr b.leheup@chru-nancy.fr
Paris Lariboisière	Dr Thomas Funck-Brentano	thomas.funck-brentano@aphp.fr
Paris Trousseau	Dr Pauline Lallemand	pauline.lallemand@aphp.fr
Perpignan	Dr Michel Enjalbert	michel.enjalbert@wanadoo.fr
Poitiers	Pr Françoise Debiais	francoise.debiais@chu-poitiers.fr
Strasbourg	Dr Elise Schaefer	elise.schaefer@chru-strasbourg.fr



9.3. Réseaux associatifs

Associations nationales de patients

AFSED, Association Française des Syndromes Ehlers-Danlos : <http://www.afsed.com>

UNSED, Union Nationale des Syndromes Ehlers-Danlos : <https://www.unsed.org>

SED 1+ : <http://www.assosed1plus.com>

Autres réseaux associatifs et sites institutionnels

<https://www.orpha.net> : ORPHANET

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 : site officiel de l'administration française

www.agefiph.fr : renseignements sur l'emploi des personnes handicapées

www.gihpnational.org : Groupement pour l'Insertion des Handicapés Physiques (GIHP)

www.apajh.org : Association Pour Adultes et Jeunes Handicapés (APAJH)

www.apf.asso.fr : Association des Paralysés de France (APF)

<https://www.apc-handicap.org> : Association Point Carré Handicap

10. Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Réalisation d'une revue des données disponibles sur les syndromes d'Ehlers Danlos Non Vasculaires.

Bases interrogées

Bases généralistes

- BDSP, Irdes, Refdoc
- Medline
- Embase
- National Library for Public Health
- Google scholar searches
- Current contents, Sci search

Bases spécialisées

- EURONHEED (European Network of Health Economics Evaluation Databases)
- Cochrane Library
- Prospero

Agences gouvernementales

- France (HAS)

Sites en lien avec la pathologie

- Société savante (chirurgie maxillo-faciale, chirurgie ORL)
- Association de patients
- Orphanet
- Thérapeutique

Période de recherche

Une période de publication après 2007 : les articles clés de l'avis des experts/groupe de travail antérieurs à cette date sont également intégrés

Langues retenues

Anglais – Français

Méthode et mots clés utilisés

Méthode PICO

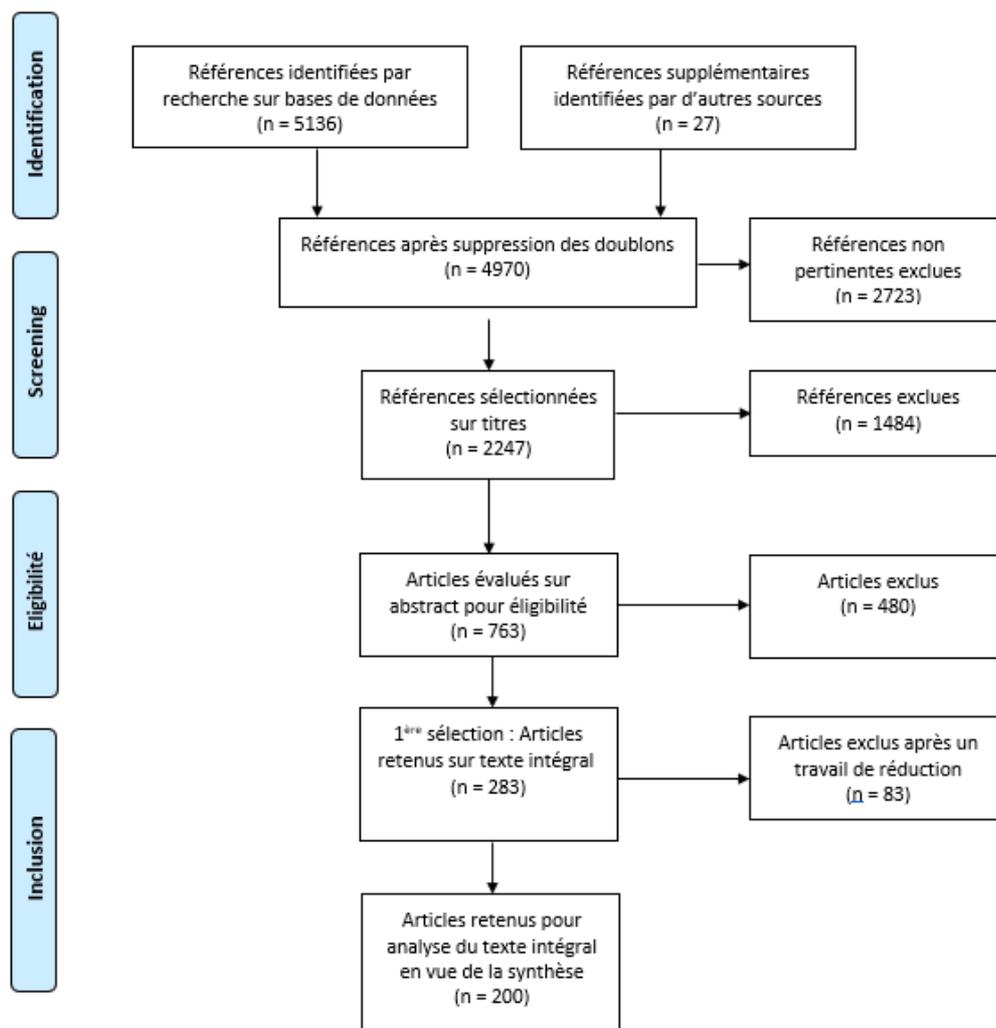
Mot / expression clé	Déclinaisons	Traductions
Syndrome d'Ehlers-Danlos	Forme non vasculaire Types I-II Classique / Type III Hypermobile / cardiaque valvulaire / Type VI Cyphoscoliotique / Type VII Arthrochalasique / type dermatosparaxique / syndrome de la cornée fragile / type spondylodysplasique / type musculocontractural / type myopathique / type périodontite / type spondylo-chéiro-dysplasique	Ehlers-Danlos syndrome / Non vascular Ehlers-Danlos Classic / classic-like / Hypermobility / cardiac valvular / kyphoscoliotic / arthrochalasia / dermatosparaxis / brittle cornea syndrome / spondylodysplastic / musculocontractural / myopathic / periodontal

Prise en charge diagnostique	Diagnostic / Diagnostique / Dépistage / Évaluation	Diagnosis / Diagnostic / Screening / Detection / assessment
	Recommandations	Guidelines
	Pratiques	Practices
	Réanimation	Critical care / intensive care / anaesthesia / anesthetic management / perioperative management
	Cardiologique	Cardiovascular / cardiac / heart / valvular / orthostatic / echocardiography / mitral valve / aortic valve / cardiomyopathy / holter ECG / atrial fibrillation / sudden death / aneurysm / rupture / aortic root
	Chirurgie digestive / gastroentérologie	Visceroptosis / Nutritional / Rectal prolapse / Constipation / Hernias / Colon rupture / colon perforation / peritonitis / colectomy / digestive / bowel
	Chirurgie orthopédique	Spine / shoulder / foot / knee / Finger / elbow / ankle / hip
	Génétique	Exome, transcriptome, skin fibroblasts / clinical variability / phenotypic heterogeneity / genetic heterogeneity / correlation genotype-phenotype / natural history / genetic counselling / COL5A1, COL5A2, TNX, PLOD1, FKBP14, LZTS1, tenascin COL3A1, CHST14, DSE, ADAMTS2, COL1A1, COL1A2, B4GALT7, B3GALT6, C1r, C1s, SLC39A13, ZNF469, PRDM5, COL12A1 / differential diagnosis
	Dermatologie	Skin biopsy, hyperextensibility, fragile and soft skin, wound healing, atrophic scars, hematoma, easy bruising
	Gynécologique	obstetrical anesthesia / pelvic organ prolapse / urinary incontinence / pelvic floor / pregnancy / dyspareunia / miscarriage / endometriosis / pelvic pain bleeding, mast cell

	<p>Hématologie Médecine physique / neurologie</p> <p>Ophthalmologie</p> <p>ORL</p> <p>Orthopédie</p> <p>Psycho-cognitif</p>	<p>articular instability / conjonctive tissue disorder / rehabilitation, physiotherapist / proprioception / muscular / disability / pes planus / club foot / myopathy / neuropathy / sprain / dislocation</p> <p>eye / keratoconus / keratogonus / retinal detachment / blue sclerae</p> <p>ear / otological / audiological / laryndological / oral / temporal / tongue, temporomandibular, periodontal</p> <p>surgical, tenodesis, scoliosis, spinal cognitive, psychological, anxiety, depression</p> <p>developmental delay</p>
--	---	--

Prise en charge thérapeutique	Prise en charge / Traitement, Examen / Test / Mesures Douleur Neurochirurgie Psychiatrique Pneumologie Urgences Urologie et néphrologie	Management / Treatment / delivery of Healthcare / Exam / Test / Process Pain / neuropathic / quality of life, hyperalgesia / headache / fatigue Neurological Depression / anxiety / psychiatric Lung / pulmonary Emergency / collagene disorder / hypermobility / luxation / pain / neuropathic / aorta dissection / Marfan syndrome Kidney / renal manifestations / urologic manifestations / urology / urinary incontinence / bladder dysfunction / overactive bladder / urinary tract infections / prolapse / anticholinergic drugs / alpha blockers
Parcours de soins		Healthcare pathways / system / flow

Flow chart :



Nombre de références retenues : 200

Critères de sélection des articles

Revue des références bibliographiques : sélection des références récentes > année 2007, spécifiques des SED, de la prise en charge, du diagnostic, du suivi des patients atteints de SED NV, articles de synthèse qui peuvent remplacer plusieurs références.

Toutes les références bibliographiques clés/incontournables, guidelines ou autres documents existants de la littérature grise, documents non référencés (rapports groupe de travail ALD, synthèse de rencontres...) cités par les experts/groupe de travail ont été sélectionnées.

11. 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 Benoît 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 Bienvenu, 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)

Relecture par les associations nationales de patients listées en 9.3

Gestion des intérêts déclarés

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

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions physique, visioconférence ou e-meeting

12 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

Distribué par

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 Score de Beighton : ___/9
- ≥ 4 hommes et femmes au delà de 50 ans

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 graisseuse ou de poids
- Papules piérogéniques 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'hémossidérine 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 (un ou deux de ces signes est nécessaire) :
 - (i) signe du poignet (signe de Walker) bilatéral
 - (ii) signe du pouce (signe de Steinberg) bilatéral
- Ratio envergure sur taille ≥ 1,05
- Prolapsus de la valve mitrale (PVM) léger ou plus marqué, basé sur des critères écho-cardiographiques 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 Loeys-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 : _____

13. 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.*
- *Réducation 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.*

14. 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			Pouce	
Auriculaire D			MCP du Vème doigt	
Coude D			Coude	
Pouce G			Epaule	
Auriculaire G			Hanche	
Coude G			Rotule	
Genou D			Genou	
Genou G			Cheville	
Colonne vertébrale			MTP du 1er orteil	
			Ecchymoses	

Hyperlaxité IPD / IPP / MCP / MTP / brachydactylie / Avant-pied large

Genu valgum / Genu recurvatum / Recurvatum des coudes / Rétractions tendineuses

15. 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 animalière**.

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, Sakalihan 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, Rüschenhoff 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, Vodopituz 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, Cairolí 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. Puledra 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 İ, 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, Beredjikian 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, Lebowl 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, Ruymann 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.