

Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 4 décembre 2019

Par Doriane DURIEU

Né(e) le 21 septembre 1988 à Le Havre

REPÉRAGE DU SYNDROME D'EHLERS-DANLOS HYPERMOBILE PAR LES MÉDECINS DE SOINS PRIMAIRES : Une revue de la littérature

Thèse dirigée par le docteur Gaëtan HOUDARD

Examineurs :

Mme. le Professeur Nathalie DUMOITIER, PU-MG

M. le Professeur Daniel BUCHON, PU-MG émérite

M. le Professeur Jean-Yves SALLE, PU-PH

Mme. le Docteur Marie-Paule PAUTOUT, MCA-MG

M. le Docteur Gaëtan HOUDARD, MCA-MG

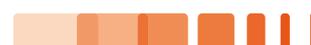
Présidente

Juge

Juge

Membre invité

Directeur de Thèse et Juge



Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 4 décembre 2019

Par Doriane DURIEU

Né(e) le 21 septembre 1988 à Le Havre

**REPÉRAGE DU SYNDROME D'EHLERS-DANLOS HYPERMOBILE
PAR LES MÉDECINS DE SOINS PRIMAIRES :
Une revue de la littérature**

Thèse dirigée par Docteur Gaëtan HOUDARD

Examineurs :

Mme. le Professeur Nathalie DUMOITIER, PU-MG

M. le Professeur Daniel BUCHON, PU-MG émérite

M. le Professeur Jean-Yves SALLE, PU-PH

Mme. le Docteur Marie-Paule PAUTOUT, MCA-MG

M. le Docteur Gaëtan HOUDARD, MCA-MG

Présidente

Juge

Juge

Membre invité

Directeur de Thèse et Juge



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 11 octobre 2018

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION

DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
------------------	---

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel	(Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)
DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan	(du 1 ^{er} septembre 2016 au 31 août 2019)
LAUCHET Nadège	(du 1 ^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule (du 1^{er} septembre 2018 au 31 août 2021)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2017 au 31.08.2019

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2018 au 31.08.2020

BESSEDE Jean-Pierre du 01-09-2018 au 31-08-2020

BONNAUD François du 01.09.2017 au 31.08.2019

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel du 01.09.2017 au 31.08.2019

DENIS François du 01.09.2017 au 31.08.2019

GAINANT Alain du 01.09.2017 au 31.08.2019

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019

MOULIES Dominique du 01.09.2017 au 31.08.2019

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2017 au 31.08.2019

VIROT Patrice du 01.09.2018 au 31.08.2019

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2018

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

AUDITEAU Emilie	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER)
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DAURIAT Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
DERBAL Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE
DOUCHEZ Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Piere-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
HUMMEL Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE
PIHAN Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
RIVAILLE Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE
TALLA Perrine	BIOLOGIE CELLULAIRE
TCHU HOI NGNO Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ARMENDARIZ-BARRIGA Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBLANC Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BEEHARRY Adil	CARDIOLOGIE

BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE
CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE A
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE
EL OUAFI Zhou	NEPHROLOGIE
EVARD Bruno	REANIMATION
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
FROGET Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
GHANEM Khaled	ORL
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GOUDELIN Marine	REANIMATION
GUTIEREZ Blandine	MALADIES INFECTIEUSES
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE
LEGROS Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

LEHMANN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
MICLE Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
MOWENDABEKA Audrey	PEDIATRIE
ORLIAC Hélène	RADIOTHERAPIE
ORSONI Xavier	UROLOGIE
PLAS Camille	MEDECINE INTERNE B
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
QUILBE Sébastien	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SANGLIER Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
SIMONNEAU Yannick	PNEUMOLOGIE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE

CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE

VITALE Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
-----------------------	--

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

CARLESSO-CROUZIL Olivia

SEVE Léa

CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE

RUDELLE Karen

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

LERAT Justine

O.R.L. (du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

MATHIEU Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE
(du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

N'oublie jamais, celui qui croit savoir n'apprend plus.

Pierre Bottero

Remerciements

Madame le Professeur Nathalie DUMOITIER,

Professeur des Universités, Responsable du département Médecine Générale,
Médecin Généraliste à Limoges,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Veillez recevoir l'expression de ma gratitude et de mon plus profond respect

Monsieur le Professeur Daniel BUCHON,

Professeur émérite des Universités,

Médecin généraliste,

Vous avez accepté de juger ce travail et je vous en suis très reconnaissante.

Veillez accepter mes sincères remerciements et l'assurance de ma haute considération.

Monsieur le Professeur Jean-Yves SALLES,

Professeur des universités, praticien hospitalier

Unité de Médecine physique et de Réadaptation

Vous avez accepté de juger ce travail et je vous en suis très reconnaissante.

Veillez accepter mes sincères remerciements et l'assurance de ma haute considération.

Madame le Docteur Marie-Paule PAUTOUT-GUILLAUME,

Maître de Conférences associé à mi-temps de Médecine Générale,

Médecin Généraliste,

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et de l'intérêt que vous portez à ce sujet. Merci pour votre écoute et votre empathie.

Monsieur le Docteur Gaëtan Houdard,

Maître de conférence associé à mi-temps de médecine générale,

Médecin généraliste,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir soutenue dans le choix de ce sujet qui me tenait à cœur. Merci pour votre implication, votre écoute et votre réactivité. Merci également d'avoir trouvé les mots pour me remonter le moral dans les moments de doutes.

M. Cyril Kahfujian,

Responsable des Internes de Médecine, Pharmacie et Biologie Médicale
Scolarité 3ème cycle

Merci pour votre gentillesse et votre réactivité pendant tout mon internat.

Mme Anne-Laure Roudier,

Adjointe au chef de service

Service Commun de la Documentation

Merci pour votre aide précieuse pour la mise en forme de la bibliographie.

Dr Martine Salaverri

Ce stage à tes côtés restera gravé dans ma mémoire. J'admire ta rigueur, ton implication et ton dévouement pour tes patients. Sache que tu es pour moi une amie, un modèle et un guide. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi (et pour nous).

A ceux qui ont contribué à ma formation,

Merci aux médecins, infirmières, aides-soignantes, sages-femmes, secrétaires que j'ai croisés sur ma route et qui m'ont permis d'évoluer tant sur le plan professionnel que personnel pour faire de moi ce que je suis aujourd'hui.

A ma famille et mes amis,

Papa,

Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenue pendant ces années difficiles. Ces dimanches soir à la cité U réunis autour d'une tisane sont désormais derrière nous !!

Francine,

Merci pour ta joie de vivre et ta bonne humeur. Tu es une belle personne et je suis heureuse que tu fasses partie de ma vie.

Dylan et Donovan,

Merci pour tous nos moments de complicité qui ont permis d'adoucir le quotidien.

Maria,

Tu m'as accompagnée et soutenue tout au long de cette aventure. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi (et pour la relecture !).

Maka,

Derrière tes moqueries et tes provocations, je sais que tu m'accordes ta confiance et cela me touche. Continue de me faire rire !

Juliette,

Derrière ta maladresse et tes sarcasmes se cachent une sensibilité et un grand cœur. Merci pour toutes les attentions que tu as eues envers moi pour me soutenir ou me changer les idées.

Laurent,

Merci d'avoir été présent pour l'événement le plus important de notre vie ! Toujours prêt à rendre service, je sais que je peux compter sur toi.

Julie,

On ne compte plus les heures passées à papoter autour d'un thé. Merci pour tous ces moments qui réchauffent le cœur et l'esprit.

François,

Désolée, ce n'est qu'une thèse d'exercice mais ce n'est pas toi que les gens appelleront Docteur !!

Marlène,

Toujours présente malgré toutes ces années, je te remercie pour ta compréhension quand je ne donne pas de nouvelles. Loin des yeux mais pas loin du cœur !

Florence,

Flo, ma copine, je nous revois encore pendant les révisions de l'ECN...thé, bougies, Sergio Mendes et Kelis en fond sonore... Merci d'avoir été présente dans les moments difficiles.

La team Ussel (Clothilde, Jean-Baptiste, Eve-Marie),

*Ce premier semestre perdu en Haute-Corrèze gardera toujours une saveur particulière. **JB**, impossible d'oublier notre première discussion à la journée d'accueil des internes : la pire première impression ! Ta nonchalance te dessert mais derrière tes airs bourrus j'ai découvert une personne en or et quelqu'un sur qui on peut compter. Je me souviendrai toujours de votre présence et de votre aide avec Cloclo lors de ma première astreinte : à 3 on est plus fort !!
Merci*

Cloclo, ma twin, on a traversé pas mal d'épreuves ensemble, on partage les mêmes craintes et les mêmes doutes. Merci pour ton soutien, les apéros saucisson à débriefer notre journée, les découvertes musicales (pas toujours de très bon goût), Jean-Noël qui m'a tenu compagnie ! Merci d'être là. Et n'oublie pas : no retreat, no surrender !!!

Eveuh, ma copine de collants !! Merci pour les soirées rigolades et les fous rires !!

Hélène,

Ma guibou, ce stage aux urgences de Tulle restera mémorable ! J'ai trouvé en toi une amie sincère. Toujours pétillante et joyeuse, tu as ensoleillé la vie à la coloc. Merci d'être entrée dans ma vie, de longues années d'amitié nous attendent !

Hermès,

Toujours fidèle au poste, merci pour ta chaleur et tes ronronnements réconfortants pendant ces longues heures de travail !

Jonathan,

Merci d'être là depuis le tout début, merci d'être toi. Je n'aurais pas pu y arriver sans ton soutien et ton amour. Tu remplis ma vie de soleil et de joie et j'espère que cela continuera, vers l'infini... et au-delà !

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASED : Apprivoiser les Syndromes d'Ehlers-Danlos

CAPSED : Collectif d'Associations de Patients sur le Syndrome d'Ehlers-Danlos

CMGF : Congrès Médecine Générale France

FODMAP : Fructose Oligosaccharides Disaccharides Monoamines And Polyols

FPQ : Five Point Questionnaire

GERSED : Groupe d'Etude et de Recherche du Syndrome d'Ehlers-Danlos

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins

PNMR : Plan National Maladies Rares

POTS : Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome

RQTH : Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé

SAMA : Syndrome d'Activation Mastocytaire

SED : Syndrome d'Ehlers-Danlos

SEDh : Syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile

SEDnv : Syndromes d'Ehlers-Danlos non vasculaires

TDAH : Trouble de Déficit de l'Attention/Hyperactivité

TENS : Neuro Stimulation Electrique Transcutanée

UNSED : Union Nationale des Syndromes d'Ehlers-Danlos

WONCA : (World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians) Organisation mondiale des médecins généralistes

Table des matières

Introduction	23
I. Méthode	24
I.1. La stratégie de recherche	24
I.2. La recherche sur les maladies rares	24
I.3. La recherche sur le syndrome d'Ehlers-Danlos	24
I.3.1. La recherche PubMed	24
I.3.2. La littérature grise	24
II. Les maladies rares : Etat des lieux	26
II.1. La définition et l'épidémiologie	26
II.2. Un enjeu de santé publique	26
II.3. Les difficultés rencontrées par les patients atteints de maladies rares	26
II.4. Les plans nationaux maladies rares	27
II.4.1. Le premier Plan National Maladies Rares 2005-2008	27
II.4.2. Le deuxième Plan National Maladies Rares 2011-2014	27
II.4.3. Le troisième Plan National Maladies Rares 2018-2022	28
II.5. Le rôle du médecin généraliste dans la gestion des maladies rares	28
II.5.1. Les tâches du médecin généraliste	28
II.5.2. Les difficultés rencontrées par le médecin généraliste	29
III. Les Syndromes d'Ehlers-Danlos	30
III.1. Un peu d'histoire	30
III.1.1. Une maladie dermatologique	30
III.1.2. L'essor de la génétique et de la biologie moléculaire	31
III.2. Les classifications des syndromes d'Ehlers-Danlos	32
III.2.1. Les anciennes classifications	32
III.2.2. La dernière classification : Classification internationale des syndromes d'Ehlers-Danlos de 2017	33
IV. Le Syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile	34
IV.1. L'épidémiologie	34
IV.2. Les critères diagnostiques de New-York	34
IV.2.1. Le critère 1	34
IV.2.2. Le Critère 2	34
IV.2.2.1. La caractéristique A	35
IV.2.2.2. La caractéristique B	37
IV.2.2.3. La caractéristique C	37
IV.2.3. Le critère 3	38
IV.3. Quand évoquer le diagnostic ? Les principaux symptômes du SED hypermobile	38
IV.3.1. Le syndrome douloureux	38
IV.3.2. L'asthénie	39
IV.3.3. Hypermobilité articulaire	40
IV.4. Les symptômes associés	40
IV.4.1. Manifestations cardio-vasculaires	40
IV.4.2. Manifestations neuropsychologiques	41
IV.4.3. Manifestations digestives	41
IV.4.4. Manifestions uro-génitales et gynécologiques	42
IV.4.5. Manifestations immunitaires : syndrome d'activation mastocytaire	42

IV.5. La prise en charge du SEDh.....	43
IV.5.1. La prise en charge thérapeutique.....	43
IV.5.1.1. La prise en charge de la douleur.....	43
IV.5.1.1.1. La prise en charge médicamenteuse.....	43
IV.5.1.1.1.1. Les traitements généraux	43
IV.5.1.1.1.2. Les traitements locaux.....	43
IV.5.1.1.2. La prise en charge non médicamenteuse.....	43
IV.5.1.2. La prise en charge de l'asthénie	44
IV.5.1.3. La prise en charge de l'hypermobilité.....	45
IV.5.1.4. La prise en charge des symptômes associés.....	46
IV.5.1.4.1. La dysautonomie.....	46
IV.5.1.4.1.1. La prise en charge non médicamenteuse	46
IV.5.1.4.1.2. La prise en charge médicamenteuse	47
IV.5.1.4.2. Les manifestations digestives.....	48
IV.5.1.4.3. Le syndrome d'activation mastocytaire.....	48
IV.5.2. Le versant administratif	48
V. Discussion	50
V.1. A propos de la méthodologie	50
V.2. A propos des maladies rares	50
V.3. A propos du syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile	50
Conclusion	54
Références bibliographiques	55
Annexes	60
Serment d'Hippocrate.....	79

Table des illustrations

Figure 1 : Félix Wehrle surnommé l'homme élastique	30
Figure 2 : Evaluation de l'hyperextensibilité cutanée dans le SEDh.....	35
Figure 3 : Exemple de papules piézogéniques	35
Figure 4 : Exemple de cicatrisation dans le syndrome d'Ehlers-Danlos	36
Figure 5 : Signe de Walker (à gauche) et de Steinberg (à droite)	37
Figure 6 : Exemple de vêtements compressifs avec et sans ceinture de type Elcross.....	45
Figure 7 : Exemples de manœuvres de contraction isométrique pour lutter contre l'hypotension orthostatique	47

Introduction

Les syndromes d'Ehlers-Danlos (SED) constituent un groupe de maladies génétiques héréditaires affectant le tissu conjonctif.(1) Il en existe plusieurs formes dont la forme la plus fréquente est celle dite hypermobile (80 à 90%).(2) Aucun test génétique n'est à ce jour disponible afin d'établir le diagnostic de certitude de cette forme de SED.(2) Ce dernier repose donc exclusivement sur la clinique.

Le SED hypermobile (SEDh) est considéré à l'heure actuelle comme une maladie rare puisque sa prévalence est estimée entre 1 et 5/10 000 patients en France.(3) Cependant, il semblerait que ces chiffres soient sous-estimés en raison d'une méconnaissance du syndrome par le corps médical ce qui en ferait plutôt une maladie sous-diagnostiquée.(4–6)

Ce travail de thèse a pour objectifs d'apporter aux médecins de soins primaires, avant tout cliniciens, des éléments clés permettant d'évoquer l'hypothèse diagnostique du SEDh dans leur démarche diagnostique ainsi que de proposer une conduite à tenir thérapeutique. La méthode choisie pour réaliser ce travail est une revue semi-systématique de la littérature scientifique.

Un rappel concernant les maladies rares et leur cadre légal en France ainsi que le rôle et les difficultés rencontrées par les médecins généralistes dans ce domaine sera effectué dans un premier temps. Un bref historique des syndromes d'Ehlers-Danlos sera abordé dans un second temps. Enfin, la dernière partie traitera plus spécifiquement du syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile en présentant les symptômes clés du diagnostic mais également les comorbidités ainsi que les alternatives thérapeutiques.

I. Méthode

I.1. La stratégie de recherche

La recherche semi-systématique s'est effectuée en deux temps : une première partie a été consacrée à la recherche bibliographique dans le domaine des maladies rares, puis les recherches ont été centrées sur le syndrome d'Ehlers-Danlos.

I.2. La recherche sur les maladies rares

Les sites gouvernementaux concernant les maladies rares ont été consultés afin d'explorer le cadre législatif, l'épidémiologie et les mesures mise en place dans ce domaine.

Dans un second temps, les thèses portant plus précisément sur le lien entre la médecine générale et les maladies rares ont été recherchées grâce au moteur de recherche SUDOC. Les termes utilisés étaient : « maladies rares et médecine générale ». La bibliographie mentionnée dans ces travaux a également été analysée.

I.3. La recherche sur le syndrome d'Ehlers-Danlos

I.3.1. La recherche PubMed

Une recherche a été menée à partir de la base de données pubmed en utilisant les termes : « Ehlers-Danlos syndrome hypermobile », « syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile ».

Une première sélection a été faite à partir de la lecture des abstracts. Les critères d'inclusion correspondaient aux articles parus jusqu'en 2018 en anglais ou en français, principalement les articles généraux et les reviews. Les articles publiés en langue étrangère autre que l'anglais n'ont pas été retenus. Les articles trop spécialisés ou concernant la recherche fondamentale ont également été exclus ainsi que ceux dont le syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile n'était pas le sujet principal.

Une seconde sélection a été réalisée à partir de la lecture des articles. Selon chaque caractéristique en lien avec le SEDh, l'article le plus récent a été retenu. Les articles mentionnant des informations non retrouvées et validées par ailleurs ont été exclus.

En 2017, un consortium international sur les syndromes d'Ehlers-Danlos a été créé. Il s'agit d'un groupe indépendant de professionnels médicaux et d'experts sur le sujet qui se sont réunis afin d'actualiser et synthétiser les connaissances actuelles sur ces syndromes. L'analyse des articles publiés par le consortium a permis de revenir sur l'historique du syndrome et d'inclure des articles ignorés par l'équation de recherche précédente.

I.3.2. La littérature grise

Les productions scientifiques portant sur le syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile sont quantitativement peu importantes. La consultation de la littérature grise a permis de souligner des propos qui, en raison du manque d'études à haut niveau de preuves, ne bénéficient pas actuellement de validation scientifique mais qui sont néanmoins issus de l'observation de cohortes importantes de patients.

A cette fin, le site internet du Pr Hamonet, médecin rééducateur fonctionnel spécialiste du SED en France, a été consulté. Les sites des associations de patients et de professionnels de santé ont également constitué des sources d'informations. Il s'agit des sites internet du GERSSED

(Groupe d'Etude et de Recherche du Syndrome d'Ehlers-Danlos) et de l'UNSED (Union Nationale des Syndromes d'Ehlers-Danlos).

II. Les maladies rares : Etat des lieux

II.1. La définition et l'épidémiologie

Une maladie rare est définie par sa prévalence : 1 personne atteinte sur 2000 soit en France moins de 30 000 personnes par pathologie.(7)

Les maladies rares représentent un enjeu de santé publique aussi bien sur le plan national qu'international. En effet, l'ensemble des maladies rares (7000 identifiées à ce jour) concerne 350 millions de personnes à travers le monde, 27 millions de personnes en Amérique du Nord, 27 millions d'européens dont plus de 3 millions de français(8,9) soit 4,5 % de la population française. Cinq nouvelles maladies rares par mois seraient décrites dans la littérature à travers le monde.(10)

80 % des maladies rares sont d'origine génétique. Dans 50 % des cas, elles concernent des enfants de moins de 5 ans et dans 25 % des cas, elles apparaissent après 40 ans.(7,11)

Le terme de maladie orpheline désigne une maladie rare pour laquelle aucun traitement efficace n'est encore disponible, ce qui correspond à de nombreuses maladies rares.(7)

II.2. Un enjeu de santé publique

Il existe un paradoxe dans le domaine des maladies rares. Prises individuellement, leurs prévalences demeurent effectivement faibles alors que, toutes confondues, elles affectent un grand nombre de personnes : environ 6 à 8 % de la population européenne (12) □ soit la prévalence du diabète de type 2 ou de l'asthme.(13) Il s'agit de maladies généralement chroniques et évolutives responsables de handicaps.

II.3. Les difficultés rencontrées par les patients atteints de maladies rares

Les patients atteints de maladies rares rencontrent de nombreuses difficultés.

On estime qu'un quart des patients atteints de maladies rares attend 4 ans en moyenne avant que le diagnostic soit envisagé mais l'errance diagnostique peut parfois aller jusqu'à des dizaines d'années. Il existe un vrai retard dans l'obtention du diagnostic. Ainsi l'étude EurodisCare 2 portant sur les retards diagnostiques des maladies rares a montré qu'un patient sur 4 avait attendu 30 ans dans le cadre du diagnostic de syndrome d'Ehlers-Danlos □.(12) La rapidité du diagnostic est pourtant un élément crucial qui conditionne la suite de la prise en charge en améliorant la survie et la qualité de vie. Les conséquences du retard diagnostique sont importantes pour les patients : errance médicale avec multiplication de consultations médicales et d'exams complémentaires, mise en place de traitements inadaptés pouvant s'avérer inefficaces et iatrogènes, répercussions psychologiques en lien avec le déni du corps médical entraînant une perte de confiance à l'égard des professionnels de santé.(9)

Les patients sont impactés par la méconnaissance scientifique des différents professionnels de santé dans ce domaine pouvant ainsi altérer la relation médecin malade.

En outre, l'accès aux soins et aux traitements sur le territoire n'est pas équitablement réparti et constitue une difficulté supplémentaire pour certains patients isolés sur le plan géographique.

Enfin, les patients atteints de maladies rares se heurtent souvent à des difficultés sociales (scolaires, professionnelles) et financières engendrées par la maladie.(12)

Aujourd'hui, l'intérêt croissant des pouvoirs publics pour ces maladies longtemps délaissées a permis de mettre en place une dynamique de reconnaissance et de prise en charge de ces maladies rares qui font partie désormais des priorités de santé publique tant sur le plan national qu'international.

II.4. Les plans nationaux maladies rares

II.4.1. Le premier Plan National Maladies Rares 2005-2008

La France s'est illustrée comme précurseur dans le domaine des maladies rares et a manifesté précocement son intérêt en étant le premier pays européen à élaborer et mettre en place un plan national en 2005.

Ce premier Plan National Maladies Rares (PNMR1) a permis de mobiliser l'ensemble des acteurs agissant dans le domaine des maladies rares avec pour objectifs l'amélioration de la qualité de la prise en charge des patients, le développement de l'information des patients et des professionnels de santé, la promotion de la recherche et de l'innovation dans ce domaine et le développement de réseau grâce à des partenariats nationaux et européens.

Ce plan national a donc structuré l'offre de soins pour les maladies rares, d'une part sur le plan diagnostique à travers la création de 131 centres de référence et 500 centres de compétence qui assurent la prise en charge et le suivi des patients au plus proche de leur domicile, et d'autre part sur le plan thérapeutique, à travers l'élaboration de protocoles nationaux de diagnostic et de soins ainsi que des référentiels de bonnes pratiques à l'usage des professionnels et des usagers. Un point d'honneur a été mis sur l'accessibilité de l'information à destination des malades, des professionnels et du grand public grâce au portail Orphanet qui constitue un outil de référence en matière d'information et de documentation sur les maladies rares.(8)

II.4.2. Le deuxième Plan National Maladies Rares 2011-2014

Le deuxième plan national maladies rares a notamment eu pour objectif de renforcer la qualité de la prise en charge des patients atteints.

Les filières de santé maladies rares ont vu le jour à cette occasion. Elles doivent permettre une meilleure orientation des patients. Elles regroupent des maladies rares proches dans leurs manifestations, leurs conséquences ou leurs prises en charge mais également des maladies ou des syndromes rares non encore confirmés. Elles ne se substituent pas aux centres de référence mais constituent un lieu propice à la mise en réseau et d'échanges avec les différents intervenants. Leurs objectifs consistent à favoriser la lisibilité de l'organisation mise en place pour la prise en charge des maladies rares afin de faciliter l'orientation des patients et des professionnels d'une part, et d'assurer la continuité d'action entre les différentes structures, les acteurs sociaux et médico-sociaux pour une prise en charge globale des patients d'autre part.

Bien que le diagnostic et la prise en charge soient initialement organisés par les centres de référence ou de compétence, le médecin généraliste a un rôle à jouer dans les suivis des

patients atteints de maladies rares et devrait donc recevoir une information adaptée sur cette problématique et sur les dispositifs mis en place dans ce domaine. Ce plan national maladies rares prévoit donc de renforcer l'information des médecins généralistes concernant les différentes pathologies mais surtout concernant les outils à sa disposition pour rechercher les informations nécessaires à la mise en place d'une prise en charge adaptée.

Par ailleurs, des actions ont été menées afin de promouvoir Maladies Rares Info service comme numéro unique de renseignement téléphonique sur les maladies rares. (9)

II.4.3. Le troisième Plan National Maladies Rares 2018-2022

Le plan actuel s'inscrit dans la continuité des deux plans précédents avec la même volonté de favoriser l'accès au diagnostic. La diminution de l'errance diagnostique en constitue d'ailleurs l'objectif principal. Chaque personne atteinte d'une maladie rare devrait pouvoir bénéficier d'un diagnostic précis dans l'année suivant la première consultation spécialisée afin de bénéficier des soins et traitements disponibles. Actuellement, la moitié des patients ne bénéficie pas encore de diagnostic précis. Ce plan a également pour vocation de poursuivre le travail de formation et de communication dans ce domaine ainsi que de moderniser les organisations et les financements nationaux.(11)

II.5. Le rôle du médecin généraliste dans la gestion des maladies rares

II.5.1. Les tâches du médecin généraliste

La société européenne de médecine générale-médecine de famille (WONCA, World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians)(14) a redéfini en 2002 la spécialité de médecine générale en précisant les tâches et les compétences qui incombent au médecin généraliste. Les missions du médecin généraliste sont également résumées dans l'article L4130-1 du code de la santé publique (15):

- le médecin généraliste s'impose comme le pivot de l'offre de soins ambulatoires en assurant un rôle de prévention, de dépistage, de diagnostic, de traitement et de suivi des maladies mais également d'éducation pour la santé.(16)
- il assure l'orientation des patients dans le système de soins et coordonne les soins nécessaires à ses patients.
- dans le cadre de maladies chroniques, il joue un rôle particulièrement important en s'assurant de l'application des protocoles et des recommandations concernant le suivi propre à chaque maladie en articulation avec les autres professionnels impliqués dans la prise en charge du patient.
- il assure enfin la synthèse des informations transmises par les différents professionnels de santé.

Le Dr Mollet s'est intéressée dans son travail de thèse au rôle que pensaient avoir les médecins généralistes dans la gestion des patients atteints de maladies rares.(17)

Il apparaît qu'un tiers des médecins généralistes de son étude considère avoir un rôle diagnostique. Plus de la moitié pense devoir jouer un rôle de pivot à travers l'orientation du patient, l'aide à la prise de décision et à la réalisation des démarches administratives. La majorité des médecins interrogés pense avoir un rôle dans la prise en charge globale des patients notamment pour les autres problèmes de santé.

Du point de vue du patient, le médecin généraliste a un rôle primordial dans le suivi et la coordination des soins mais également un rôle de soutien à travers une relation de communication et d'écoute de qualité.(10)

II.5.2. Les difficultés rencontrées par le médecin généraliste

Il est incontestable que le médecin généraliste a un rôle à jouer dans la gestion des patients atteints de maladies rares. Cependant, bien que l'organisation actuelle le place au centre de la coordination des soins, nombreux sont les médecins généralistes déclarant éprouver des difficultés à assumer ce rôle.

En effet, plus de la moitié des médecins rapporte manquer de connaissances sur les maladies rares et d'informations sur les réseaux d'aide à la prise en charge.(17) □

Lors du dernier congrès national de médecine générale (CMGF) en avril 2019, une enquête réalisée auprès des médecins généralistes par les filières de santé maladies rares a montré que 74 % d'entre eux ne pensaient pas disposer de connaissances suffisantes pour poser le diagnostic.(18) Près de 80 % des médecins interrogés déclarent savoir où trouver des informations concernant les maladies rares. La majorité cite Orphanet, mais moins de 10 % d'entre eux citent les filières de santé maladies rares ou maladiesraresinfo.org.

Les autres difficultés évoquées sont le manque de temps pour la prise en charge de patients complexes(17) □ et le manque d'interdisciplinarité gênant la coordination des soins dont le médecin généraliste est le garant.

III. Les Syndromes d'Ehlers-Danlos

Les syndromes d'Ehlers-Danlos sont des maladies rares appartenant à un groupe hétérogène de maladies héréditaires du tissu conjonctif caractérisé par une hypermobilité articulaire, une hyperextensibilité cutanée et une fragilité tissulaire affectant la peau, les ligaments, les articulations, les vaisseaux et les organes.(1)

III.1. Un peu d'histoire ...

III.1.1. Une maladie dermatologique

Les premières descriptions de patients atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos remontent à l'Antiquité. En effet, Hippocrate décrivait déjà, dans son *Traité des airs, des eaux et des lieux*, des populations de nomades, dont les Scythes, qui avaient la particularité de présenter une hyperlaxité articulaire ainsi que des cicatrices multiples.(19)

Le premier cas d'hyperextensibilité cutanée est décrit en 1657 par le chirurgien néerlandais Job Janszoon Van Meekeren qui présenta à l'académie de Leyden un marin espagnol âgé de 23 ans : Georges Albes. Ce dernier présentait une hyperextensibilité cutanée telle, qu'il pouvait étirer la peau de son épaule jusqu'à sa bouche, ou bien de son menton jusqu'à sa poitrine puis jusqu'à recouvrir son visage et ses yeux. La peau retrouvait ensuite sa position initiale. Cependant, cette hyperélasticité ne concernait que la partie droite de son corps.(20)

Au XVIIème siècle, cette hyperextensibilité remarquable est mise à profit par certains patients probablement atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos qui se produisent à travers le monde dans des expositions ou foires. On rapporte ainsi le cas de Felix Wehrle surnommé l'homme élastique (elastic skin man) décrit par Gould & Pyle.(21) □

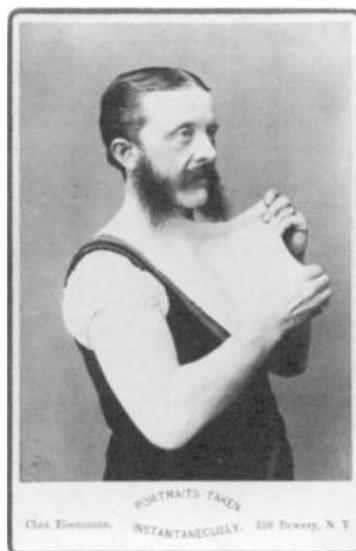


Figure 1 : Félix Wehrle surnommé l'homme élastique (22)

A l'origine, les particularités cutanées liées au syndrome ont attisé la curiosité des dermatologues. Ainsi en 1892, un dermatologue russe, Tschernogobow, présente à la société de dermatologie et de vénéréologie le cas de deux patients dont le tableau clinique associe une

hyperlaxité cutanée avec fragilité excessive de la peau à une hypermobilité des grosses articulations. Tschernogobow attribue le développement de ce trouble à un défaut généralisé des fibres du tissu conjonctif lors de la formation embryologique. C'est la première description clinique du syndrome d'Ehlers- Danlos très répandu en Russie et encore connu aujourd'hui sous le nom de syndrome de Tschernogobow.(23)

Puis en 1899, le dermatologue Edvard Lauritz Ehlers présente à la société danoise de dermatologie le cas d'un patient de 21 ans présentant des subluxations récidivantes du genou associées à une hyperextensibilité cutanée et une tendance aux ecchymoses survenant pour des traumatismes mineurs. Le cas sera publié en 1901. (24)□

En 1908, Henri-Alexandre Danlos reprend le cas d'un patient qui avait précédemment été examiné par Hallopeau et Macé de Lépinay avec le diagnostic de xanthome juvénile pseudo-diabétique. Il insiste sur les caractéristiques cutanées au premier plan du tableau clinique, avec une peau extrêmement fine, étirable et d'une fragilité excessive mais également sur la présence de pseudo-tumeurs molluscoïdes attribuées à des contusions chroniques au niveau des coudes et des genoux.(25)

C'est en 1932 que le nom du syndrome est suggéré par Schulmann et Levy-Coblentz(26), éponyme qui sera conforté l'année suivante par Achille Miget dans sa thèse de médecine (27) puis par Frederick Parkes Weber en 1936 qui l'utilise pour décrire le cas d'un patient.(28)

La même année, Sack décrit le cas d'un patient présentant une fragilité artérielle excessive qu'il qualifie de « status dysvascularis ».(29)

III.1.2. L'essor de la génétique et de la biologie moléculaire

Progressivement, d'autres spécialités commencent à s'intéresser au syndrome d'Ehlers-Danlos afin d'en comprendre les causes et les modalités de transmission.

Ainsi en 1949, Johnson et Falls démontrent le caractère familial et la transmission autosomique dominante du syndrome grâce à l'étude d'un arbre généalogique sur 6 générations parmi lesquelles ils dénombrent 21 hommes et 11 femmes atteints sur 123 membres.(30)

En 1955, Jansen étudie et compare les caractéristiques des fibres de collagène et d'élastine chez des patients sains et des patients atteints du Syndrome d'Ehlers- Danlos. Il parvient à la conclusion que l'hyperextensibilité cutanée constatée chez les patients atteints serait liée non pas à une anomalie de constitution des fibres en elles-mêmes mais plutôt à un entrelacement plus lâche des fibres de collagènes entre elles.(31)

En 1959, McKusick, pionnier de la génétique, met en avant l'hétérogénéité génétique du syndrome et l'inclut plus largement dans les troubles héréditaires du tissu conjonctif au même titre que le syndrome de Marfan, l'ostéogénèse imparfaite, le pseudoxanthome élastique ou le syndrome de Hurler.(32)

En 1967, Barabas établit à partir de l'étude de 27 patients, une classification comprenant 3 sous-types, rompant ainsi avec l'idée qui prévalait jusqu'alors que le syndrome d'Ehlers-Danlos n'était qu'une seule et même entité clinique. Il distingue donc :

- le type classique dans lequel les manifestations cutanées et articulaires sont sévères
- le type variqueux caractérisé par une insuffisance veineuse majeure

- le type artériel, marqué par des ruptures artérielles spontanées et une tendance aux ecchymoses et qui fait écho au type décrit par Sack antérieurement ce qui lui a valu d'être renommé syndrome de Sack-Barabas. Ce sous-type correspondra plus tard au Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire. (33)

L'année suivante, Beighton découvre un nouveau mode de transmission du syndrome à partir de l'étude d'arbres généalogiques : la transmission liée au chromosome X.(34) Puis en 1969, il établit une nouvelle classification incluant 5 sous-types grâce à l'observation de 100 patients. Il décrit ainsi selon le degré d'extensibilité cutanée, d'hypermobilité articulaire, de déchirure cutanée et d'apparition d'ecchymoses pour des traumatismes mineurs :

- le type gravis ou type I correspondant au type classique de Barabas
- le type mitis ou type II
- le type hypermobile bénin ou type III
- le type ecchymotique ou type IV
- le type lié à l'X ou type V (35)

C'est en 1972 qu'a lieu la première caractérisation moléculaire du syndrome grâce à l'étude de prélèvements cutanés effectués chez deux sœurs atteintes (le tableau clinique associait une scoliose sévère, des luxations récidivantes ainsi qu'une hyperextensibilité cutanée et articulaire).(36) La symptomatologie observée serait en lien avec un déficit enzymatique responsable d'un défaut d'hydroxylation de la lysine au niveau des fibres collagènes à l'origine d'une anomalie structurelle de ces fibres.

III.2. Les classifications des syndromes d'Ehlers-Danlos

III.2.1. Les anciennes classifications

La littérature scientifique s'enrichit progressivement à partir des années 1970-1980 grâce à la description de nouveaux cas et types cliniques associés à la découverte de nouvelles anomalies biochimiques et génétiques. Ceci aboutit à la création de nouvelles classifications.

Les manifestations cardinales des syndromes d'Ehlers-Danlos sont représentées par :

- une peau hyperextensible, douce et veloutée
- des cicatrices atrophiques
- une facilité aux ecchymoses
- une hypermobilité articulaire
- une fragilité du tissu conjonctif (37)

La classification de Berlin en 1988 (37) définit 11 sous-types de SED basés sur la clinique (selon la présence à des degrés divers des différentes manifestations cardinales mais également des particularités propres à chaque sous-type), sur les anomalies biochimiques et moléculaires propres à chaque sous-type lorsqu'elles sont connues et sur leurs modes de transmission.

Cette classification sera révisée dix ans plus tard aboutissant à la classification de Villefranche, dans un but de proposer une uniformisation du diagnostic à des fins cliniques et de recherche,

mais également de mieux connaître l'histoire naturelle afin d'améliorer la prise en charge et le conseil génétique.(38)

Cette classification se veut être une classification simplifiée accessible et utile aux non spécialistes. Elle comprend donc 6 grands sous-types pour lesquels sont définis des critères majeurs et des critères mineurs. (Annexe 1.1)

III.2.2. La dernière classification : Classification internationale des syndromes d'Ehlers-Danlos de 2017

Depuis la classification de Villefranche en 1998, la génétique a énormément progressé notamment en ce qui concerne les techniques de séquençage des gènes. Ainsi, de nouvelles mutations ont pu être mises en évidence affectant des gènes non impliqués de prime abord dans la synthèse ou la structure du collagène.(1) Cependant, dans le cas du SED hypermobile, l'origine génétique reste encore à ce jour inconnue. La clinique demeure de ce fait plus qu'essentielle et il est apparu nécessaire de proposer une meilleure définition clinique de cette forme de SED afin de la dissocier des autres troubles incluant une hypermobilité articulaire.

C'est donc dans ce contexte qu'a été élaborée la dernière classification des SED en 2017. Elle regroupe 13 sous-types dont seul le type hypermobile sera détaillé dans la suite de ce travail. (Annexe 1.2)

IV. Le Syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile

IV.1. L'épidémiologie

Peu d'études portant sur la prévalence des syndromes d'Ehlers-Danlos existent à l'heure actuelle. Néanmoins, il s'agit de syndromes répandus à travers le monde et dont la prévalence tous types confondus est estimée à 1/5000.(2) En 1972, McKusik énonçait déjà qu'il s'agissait d'une des maladies héréditaires du tissu conjonctif les plus fréquentes.(22)

Le type hypermobile serait le plus fréquent et représenterait entre 80 à 90 % des SED, ce qui concernerait environ 255 millions de patients à travers le monde, 2 millions au Royaume-Uni, 10 millions aux Etats-Unis et 17 millions en Europe.(2)

Cependant, ce syndrome serait sous diagnostiqué et donc plus fréquent que les chiffres annoncés.(6) Ainsi, à partir de l'étude des dossiers de patients reçus à sa consultation spécialisée au centre de référence à Paris, le Professeur Hamonet estime entre 2 et 4 le nombre de patients adressés par des médecins généralistes ayant appris à reconnaître et à évoquer le syndrome. Rapporté au nombre de médecins généralistes en France, de cinq cent mille à un million de patients pourraient être atteints de ce syndrome.(39,40)

IV.2. Les critères diagnostiques de New-York

Les critères diagnostiques de New-York sont ceux utilisés à l'heure actuelle pour mettre en avant le diagnostic de SED hypermobile. La présence simultanée des critères 1, 2 et 3 est nécessaire pour confirmer le SEDh.(1)

IV.2.1. Le critère 1

Il s'agit de l'hypermobilité articulaire généralisée.

A l'heure actuelle, l'hypermobilité articulaire généralisée est évaluée par le score de Beighton (Annexe 2.1) dont le résultat est positif si le score obtenu est supérieur à 5/9. Cependant, l'amplitude articulaire décroît avec l'âge. Ce seuil arbitraire peut donc aboutir à un diagnostic par excès chez les enfants et au contraire un sous-diagnostic chez les patients plus âgés.

On retiendra donc que chez les enfants et les patients prépubères, un score supérieur ou égal à 6/9 est nécessaire pour valider le critère 1. Ce score est rapporté à 5/9 chez les patients adultes jusqu'à 50 ans et à 4/9 chez les patients de plus de 50 ans.

Dans le cas de limitations acquises des amplitudes articulaires responsables d'un score de Beighton inférieur d'un point au seuil fixé pour l'âge, la présence d'au moins deux réponses positives au score 5PQ (Five point questionnaire) permet d'établir le diagnostic d'hypermobilité articulaire. (Annexe 2.2)

IV.2.2. Le Critère 2

Pour valider le critère 2, il est nécessaire qu'au moins deux des caractéristiques A, B et C soient présentes.

IV.2.2.1. La caractéristique A

Ce sont des manifestations systémiques d'une atteinte plus généralisée du tissu conjonctif. Il est nécessaire de retrouver au moins 5 manifestations systémiques sur 12 pour valider la caractéristique A :

- une peau inhabituellement douce et veloutée.
- une hyperextensibilité cutanée légère. L'extensibilité de la peau est mesurée en pinçant les couches cutanées et sous-cutanées au milieu de la face antérieure de l'avant-bras non dominant, le résultat est positif si la peau peut être étirée de plus de 1,5cm mais moins de 2cm.

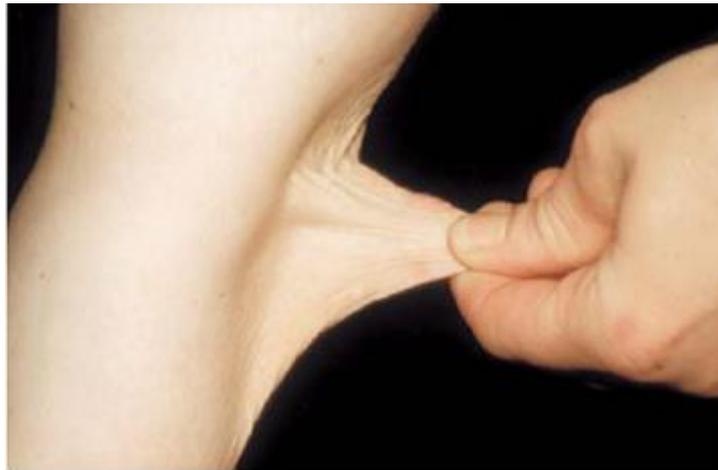


Figure 2 : Evaluation de l'hyperextensibilité cutanée dans le SEDh

Source : Syndromes et maladies rares en pédiatrie

<<https://sites.uclouvain.be/anesthweekly/MRP/index.html?Ehlers-DanlosSyndromeDe>>

- des vergetures inexplicables sur le dos, les plis de l'aîne, les cuisses, la poitrine et l'abdomen sans notion de perte ou gain de poids.
- des papules piézogéniques bilatérales du talon (petites hernies de graisse sous-cutanée à travers le derme).



Figure 3 : Exemple de papules piézogéniques (41)

- des hernies abdominales récurrentes ou multiples (ombilicale, inguinale, crurale).
- une cicatrisation atrophique sur au moins 2 localisations sans cicatrice papyracée et/ou hémisidérique comme rencontrée dans le SED classique.



Figure 4 : Exemple de cicatrisation dans le syndrome d'Ehlers-Danlos (2)

- un prolapsus du plancher pelvien, rectal et/ou utérin chez les enfants, hommes et femmes nullipares sans notion d'obésité morbide ou de facteur médical prédisposant connu.
- un chevauchement dentaire et un palais haut ou étroit.
- une arachnodactylie : signe du poignet (signe de Walker) positif bilatéral et /ou signe du pouce (signe de Steinberg) positif bilatéral.

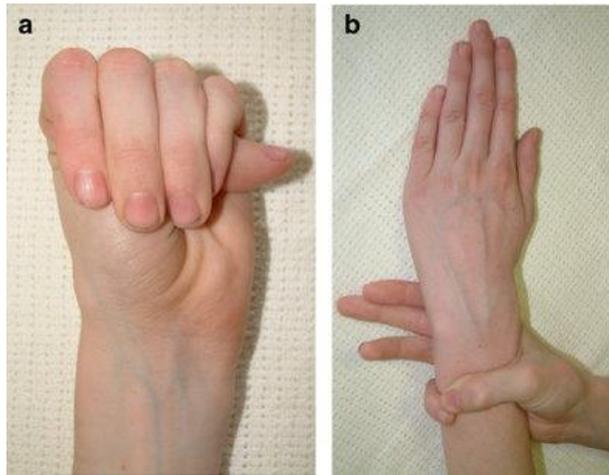


Figure 5 : a. Signe de Steinberg b. Signe de Walker (42)

- un ratio envergure/taille > 1,05.
- un prolapsus de la valve mitrale léger ou plus important basé sur des critères échocardiographiques stricts.
- une dilatation de la racine aortique Z-score > +2 (écart de deux déviations standards par rapport à un sujet de même sexe et de même âge).

IV.2.2.2. La caractéristique B

Il est nécessaire d'étudier l'histoire familiale avec la recherche d'au moins un parent du premier degré répondant aux critères diagnostiques actuels du SED hypermobile.

IV.2.2.3. La caractéristique C

Elle correspond aux complications musculosquelettiques de l'hypermobilité. La validation de la caractéristique C requiert la présence d'au moins un type d'atteinte musculosquelettique parmi :

- des douleurs musculosquelettique d'au moins deux membres, quotidiennes et depuis au moins 3 mois.
- des douleurs diffuses et chroniques pendant plus de 3 mois.
- des luxations articulaires récurrentes ou une franche instabilité articulaire en l'absence de traumatisme (au moins 3 luxations atraumatiques sur la même articulation ou au moins 2 luxations atraumatiques sur 2 articulations différentes à différentes périodes ou confirmation médicale d'une instabilité articulaire sur au moins 2 sites non liée à un traumatisme).

IV.2.3. Le critère 3

Pour que le critère 3 soit retenu, il est nécessaire que les trois conditions suivantes soient remplies.

- l'absence de fragilité cutanée inhabituelle devant faire suspecter un autre type de SED
- l'exclusion des autres pathologies du tissu conjonctif héréditaires et acquises incluant les pathologies auto-immunes rhumatologiques
- l'exclusion des diagnostics différentiels pouvant inclure une hypermobilité articulaire en raison d'une hypotonie et/ou d'une laxité du tissu conjonctif. Il s'agit des pathologies neuro-musculaires comme la myopathie de Bethlem et les autres troubles héréditaires du tissu conjonctif (autres types de SED, syndrome de Marfan, syndrome de Loeys-Dietz et les dysplasies squelettiques telles que l'ostéogénèse imparfaite).

IV.3. Quand évoquer le diagnostic ? Les principaux symptômes du SED hypermobile

Le diagnostic de SED hypermobile est clinique et repose sur un faisceau d'arguments avec une association de symptômes qui pris individuellement peuvent paraître aspécifiques.

De nombreux diagnostics sont souvent évoqués avant celui de SED et constituent autant de diagnostics différentiels du syndrome d'Ehlers-Danlos (la maladie de Marfan ou les ostéogénèses imparfaites, la fibromyalgie, la sclérose en plaques, les dystrophies musculaires ou myopathies, les pathologies rhumatologiques telles que la spondylarthrite ankylosante, les pathologies digestives telles que la maladie cœliaque ou maladie de Crohn, l'asthme).(39)

La symptomatologie clinique est donc riche et diffuse mais on peut retenir trois symptômes qui sont quasi systématiquement retrouvés et doivent interpeller le clinicien :

- un syndrome douloureux diffus et chronique
- une asthénie
- la présence d'une hypermobilité.

En cas de suspicion clinique, le praticien peut fournir au patient un questionnaire d'orientation diagnostique. (Annexe 2.4)

IV.3.1. Le syndrome douloureux

La douleur est un symptôme très fréquemment rapporté chez les patients atteints (93% des cas).(40) Ce sont des douleurs principalement articulaires, périarticulaires et musculaires.

Tous les types de douleurs se rencontrent dans ce contexte. Les douleurs peuvent être nociceptives ou neuropathiques, aiguës et/ou chroniques, localisées ou généralisées.(43) Les patients atteints de SED présentent également une hyperalgésie diffuse.(44)

Les douleurs musculosquelettiques concernent l'ensemble des articulations, particulièrement les plus mobiles, mais également les membres. Ainsi, les douleurs les plus fréquentes concernent la ceinture scapulaire (épaules et cou) et pelvienne (hanches) mais également les avant-bras.

Les douleurs cervicales peuvent être en lien avec une instabilité de la jonction crânio-cervicale et sont souvent pourvoyeuses de céphalées. Ces dernières concernent un tiers des patients atteints de SED et les migraines sont le type de céphalées le plus fréquemment rencontré dans le SED hypermobile. Les autres types de céphalées rencontrés sont les céphalées de tension, les céphalées chroniques quotidiennes, les céphalées par abus d'antalgiques et les céphalées en lien avec une dysfonction temporo-mandibulaire.

La dystonie est également un symptôme fréquemment rencontré à l'origine de douleurs localisées.(45)□

Outre les douleurs musculosquelettiques et articulaires, les douleurs concernent également la sphère digestive et génitale : nombreux sont les patient(e)s rapportant des douleurs abdominales importantes, des dysménorrhées et dyspareunies.

IV.3.2. L'asthénie

La fatigue est l'un des symptômes les plus fréquemment rencontrés dans le SEDh (95% des patients)(5) mais à l'heure actuelle, l'incidence, la prévalence et l'histoire naturelle de ce symptôme dans cette population restent inconnus.

Il s'agit d'un symptôme subjectif et non spécifique nécessitant de ce fait un interrogatoire et un examen clinique approfondis afin d'éliminer les autres causes de fatigue chronique.

Il n'existe pas de définition spécifique de la fatigue dans le contexte de SEDh. Néanmoins, la fatigue chronique est définie comme une fatigue persistante ou récurrente évoluant sur une durée au moins égale à six mois, non améliorée par le repos, non expliquée par d'autres facteurs et ayant un retentissement sur la vie quotidienne avec une restriction de participation aux activités considérées comme normales. (46)

Dans le cadre du SEDh, elle peut être attribuée à différents facteurs :

- une mauvaise qualité de sommeil avec un sommeil non réparateur et fragmenté
- des douleurs chroniques et des céphalées
- un déconditionnement à l'effort en lien avec une faiblesse musculaire et une kinésiophobie
- une dysautonomie cardiovasculaire
- l'anxiété et la dépression
- des troubles digestifs (malabsorption et carence vitaminiques)

Il existe plusieurs échelles d'évaluation de la fatigue permettant un inventaire multidimensionnel et une caractérisation plus précise de la symptomatologie et de ses répercussions. Le choix de l'échelle dépend de la dimension à explorer et doit correspondre au type de population pour laquelle elle a été évaluée. L'utilisation de ces échelles permettrait une évaluation objective de l'impact des mesures mises en place pour améliorer la fatigue mais elles semblent peu adaptées à la pratique courante de médecine générale.(47) Ainsi, un moyen simple pour évaluer l'efficacité des prises en charge sur la fatigue pourrait être de quantifier par une auto-évaluation le gain d'activité quotidienne et la gêne ressentie par le patient.

IV.3.3. L'hypermobilité articulaire

L'hypermobilité articulaire prédispose à un taux de blessures plus important. Lorsqu'elle est symptomatique, elle se manifeste principalement par deux situations cliniques :

- une atteinte limitée à quelques articulations douloureuses et/ou instables (les articulations les plus fréquemment atteintes sont les épaules, les genoux et les chevilles avec des subluxations ou luxations récurrentes).
- des douleurs musculosquelettiques diffuses et chroniques. (2)

L'hypermobilité articulaire peut également concerner l'articulation temporo-mandibulaire et se manifeste alors par des sons perçus au niveau de la mâchoire (subluxations), des blocages articulaires, un bruxisme ou encore des céphalées temporales. (48)

Les traumatismes articulaires répétés sont responsables d'une usure articulaire prématurée et peuvent à terme augmenter le risque d'arthrose.(2)

Cette hypermobilité en lien avec des structures ligamentaires trop lâches est également responsable de troubles statiques tels que les cyphoses ou scolioses qui sont fréquemment rencontrées dans cette population.(49) Les scolioses sont en général modérées et ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale.

Sur le plan rachidien, la jonction crânio-vertébrale est également affectée par ce trouble et l'hypermobilité cervicale est associée à l'apparition de céphalées dans le cas du SEDh.(2)

L'hypermobilité peut également se traduire par des douleurs lombaires chroniques et des spondylolyses.(50)

IV.4. Les symptômes associés

L'atteinte du tissu conjonctif, qui constitue la quasi-totalité des tissus du corps humain, explique la richesse du tableau clinique rencontré chez les patients atteints de SED. La classification de 2017 est principalement axée sur l'hypermobilité articulaire mais évalue peu la symptomatologie associée. Ainsi, grâce à une étude de cohorte cas-témoins, le Pr Hamonet a mis au point une échelle clinique(51) permettant de repérer et d'évaluer l'intensité des symptômes chez les patients atteints. Cette échelle permet une évaluation plus globale grâce à l'analyse de 62 items dont la présence est corrélée au syndrome. (Annexe 2.5)

IV.4.1. Manifestations cardio-vasculaires

Bien que faisant partie des critères diagnostiques mentionnés dans la dernière classification, les anomalies cardiaques organiques (telles que la dilatation aortique) semblent relativement peu fréquentes dans le SEDh mais les études à ce sujet sont contradictoires. La réalisation d'une échographie cardiaque lors de la découverte du diagnostic n'est donc pas recommandée. (52)

En revanche, quel que soit le type de SED, il existe une fragilité artério veineuse plus ou moins marquée. Ainsi, sur le plan artériel, le groupe d'étude et de recherche du syndrome d'Ehlers-Danlos (GERSED) recommande de rechercher la présence d'anévrismes dès le diagnostic posé par la réalisation d'un échodoppler de l'arbre artériel périphérique, à compléter par une angio-IRM cérébrale en cas de découverte d'anévrisme ou d'antécédent familial. (5)

Le réseau veineux est également de mauvaise qualité. Les veines peuvent se rompre facilement en cas de ponction ou de microtraumatisme, les varices et hémorroïdes sont fréquentes et il existe également des dilatations anévrysmales à surveiller cliniquement et échographiquement de façon régulière.

Parmi les manifestations cardiovasculaires composant le tableau clinique, la dysautonomie est un symptôme fréquent impactant directement la qualité de vie des patients. Elle est souvent associée à des migraines et entraîne une aggravation de la fatigue. Les manifestations cliniques de cette dysautonomie sont variées. Il peut s'agir de palpitations, de vertiges, de troubles visuels, de troubles cognitifs avec des difficultés de concentration ou des troubles mnésiques, de fatigue chronique, d'intolérance à l'exercice, d'œdème ou de décoloration des membres inférieurs survenant rapidement après le lever, de syncopes ou encore de troubles de la régulation thermique.(52)

IV.4.2. Manifestations neuropsychologiques

Sur le plan des affections psychiatriques, de nombreuses études ont étudié l'association entre les troubles anxieux et l'hypermobilité articulaire.(53) Elles s'accordent à dire que les troubles anxieux sont fréquemment associés au SEDh (environ 70 % des patients atteints de SEDh). En revanche, les études sont plus controversées en ce qui concerne les autres troubles d'ordre psychiatrique. Ainsi, certaines d'entre elles tendent à suggérer une prévalence plus importante des troubles thymiques à type de dépression, généralement en association avec un trouble anxieux, alors que d'autres ne montrent pas de différence significative. De la même manière, les études concernant les troubles de la personnalité, les psychoses, les troubles du comportement alimentaire et les addictions sont trop peu nombreuses ou d'un faible niveau de preuve et ne permettent pas de conclure formellement à des associations. Un intérêt récent a également été porté aux troubles neurodéveloppementaux dont les troubles avec déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH), les troubles du spectre autistique et les dyspraxies. Il semblerait que les TDAH soient plus fréquemment retrouvés chez les patients présentant un syndrome d'hypermobilité articulaire, de même que les dyspraxies, ce qui pourrait être en lien avec un trouble proprioceptif.(53)

IV.4.3. Manifestations digestives

Les manifestations digestives sont fréquentes chez les patients atteints de SEDh, elles sont souvent associées au syndrome dysautonomique notamment au POTS (postural orthostatic tachycardia syndrome). (54)

On distingue les troubles organiques et fonctionnels. Parmi les troubles organiques, les prolapsus (notamment les rectocèles) ainsi que les hernies hiatales peuvent être retrouvés, de même que les pathologies diverticulaires. Les patients atteints de SEDh rapportent également très fréquemment des troubles fonctionnels gastro-intestinaux. En effet, le syndrome est souvent associé à des dysfonctionnements de la motilité digestive avec une diminution de la motilité intestinale, un retard à la vidange gastrique ou un retard de transit colique. La constipation est donc un symptôme couramment allégué, mais parfois il s'agit uniquement de diarrhée et dans d'autres cas c'est une alternance de diarrhée et constipation. Les douleurs abdominales chroniques et le météorisme abdominal sont fréquents et le tableau clinique chevauche celui du syndrome de l'intestin irritable. Enfin, le reflux gastro-œsophagien

et la dyspepsie sont également très courants. Ces symptômes augmenteraient avec l'âge.(2,54)

IV.4.4. Manifestions uro-génitales et gynécologiques

Les études à ce sujet sont très controversées mais il semblerait que les dysfonctions du plancher pelvien soient plus fréquentes chez les patients atteints de SED. Ainsi, les prolapsus pelviens sont des complications tardives retrouvées chez les patientes avec un SEDh et plus particulièrement chez celles avec un antécédent d'épisiotomie sans que la physiopathologie en soit clairement identifiée. Dans ces cas, les prolapsus sont généralement présents à un stade plus sévère que dans la population générale. (2)

Des troubles mictionnels peuvent également compléter le tableau clinique tant sur le versant incontinence urinaire que sur le versant opposé avec une diminution du besoin d'uriner. Les infections urinaires semblent également plus fréquentes. (2)

Sur le plan gynécologique, les patientes rapportent souvent des dysménorrhées associées à des ménorragies ainsi que des dyspareunies.(6) Chez certaines, cette symptomatologie est améliorée pendant la grossesse alors qu'elle s'aggraverait pour d'autres. Par ailleurs, la fertilité ne semble pas affectée. Le risque d'accouchement prématuré décrit dans les SED classiques est incertain dans le SEDh. En revanche, les troubles de la cicatrisation en cas de césarienne ou d'épisiotomie sont fréquents. En l'absence d'étude ayant un niveau de preuve suffisant, il n'existe pas de recommandation particulière pour le suivi de ces patientes, il convient néanmoins de prendre en compte le diagnostic afin d'apporter une attention particulière aux potentielles complications.

IV.4.5. Manifestations immunitaires : syndrome d'activation mastocytaire

Le syndrome d'activation mastocytaire (SAMA) correspond à une augmentation du nombre de cellules mastocytaires et/ou du taux de médiateurs libérés par ces dernières (tryptase, histamine). Les cellules mastocytaires sont impliquées dans les réactions allergiques immédiates de type IgE médié (anaphylaxie, allergies alimentaires, asthme) mais également dans des troubles non allergiques tels que certains types de céphalées, le syndrome de l'intestin irritable et certains syndromes auto-immun.(55)

Il n'est pas encore clairement établi si le syndrome d'activation mastocytaire est plus fréquent chez les patients atteints de SEDh ou s'il s'agit d'une phénocopie mais des troubles de l'activation mastocytaire ont été décrits dans un groupe de patients. (2)

La symptomatologie clinique est variée et hétérogène, il peut s'agir de manifestations cutanées (prurit, dermographisme, urticaire, angio-œdème), respiratoires (rhinite, asthme), gastro-intestinales (météorisme et douleurs abdominales, diarrhée), cardiovasculaires (hypotension) ou encore neurologiques (céphalées). Chez les patients atteints de SEDh, cette symptomatologie peut aggraver d'autres symptômes tels que la fatigue, le syndrome dysautonomique ou les manifestations gastro-intestinales.(2)

IV.5. La prise en charge du SEDh

IV.5.1. La prise en charge thérapeutique

IV.5.1.1. La prise en charge de la douleur

La prise en charge de la douleur quels qu'en soient l'origine ou le type nécessite une approche pluridisciplinaire et repose sur des mesures médicamenteuses et non médicamenteuses.

IV.5.1.1.1. La prise en charge médicamenteuse

IV.5.1.1.1.1. Les traitements généraux

Les antalgiques per os à privilégier lors de douleurs aiguës et/ou sévères sont les opioïdes, particulièrement le tramadol, sous réserve d'une utilisation brève. L'usage du néfopam est également possible. (43)

Les douleurs neuropathiques répondent aux antalgiques classiquement utilisés dans cette indication : tricycliques à faibles doses, antiépileptiques, inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline.(43)

Lorsque les douleurs sont en lien avec une dystonie, la mise en place d'un traitement par L-Dopa à la posologie de 62,5mg à une fréquence de trois prises par jour peut significativement améliorer la symptomatologie. (45,56)

IV.5.1.1.1.2. Les traitements locaux

Les alternatives locales sont également efficaces dans la gestion de la douleur : emplâtres de lidocaïne hors AMM, lidocaïne topique (gel, crème), injections sous-cutanées de lidocaïne 1 % au niveau des zones gâchettes en cas de douleurs musculo-cutanées. Les injections peuvent être réalisés en cabinet avec une aiguille la plus fine possible (intradermique). Une séance peut aller jusqu'à l'utilisation complète d'un flacon sur la totalité des injections à raison de quelques gouttes à un millilitre par injection, elles peuvent être répétées en respectant un intervalle libre d'au moins quarante-huit heures. L'effet antalgique est durable et peut se prolonger jusqu'à plusieurs mois.(43,57)

IV.5.1.1.2. La prise en charge non médicamenteuse

Parmi les mesures non médicamenteuses, la kinésithérapie et notamment la rééducation physique occupe une place de choix car l'exercice physique améliore significativement les patients atteints de SED.(44) Il n'existe pas d'étude permettant de statuer sur le type d'exercice à conseiller, néanmoins la rééducation doit être orientée sur le renforcement et la stabilisation des articulations associés à des exercices visant à améliorer la proprioception. La balnéothérapie permet également un bon contrôle antalgique.

L'oxygénothérapie permettrait une diminution des céphalées bien que des études complémentaires soient nécessaires.(43,58)

La neurostimulation transcutanée (TENS) est également une alternative intéressante dans le contrôle de la douleur, elle peut être utilisée sans limite de durée au cours de la journée. (43)

Des vêtements compressifs réalisés sur mesure (gilets, pantys, coudières, genouillères, chevillières) peuvent être proposés, ils permettent d'améliorer la proprioception et atténuent les douleurs par effet gate control en majorant les afférences cutanées. La proprioception est également renforcée par le port de semelles orthopédiques adaptées. (43)

Des mesures ergothérapeutiques peuvent enfin être mises en place pour permettre l'adaptation de l'environnement de vie et de travail (coussins et matelas anti-escarre) de même que l'utilisation d'orthèses diverses adaptées à la symptomatologie (collier cervical, ceinture lombaire, orthèses de pouce ou de poignet, genouillères...). (43)

Dans toutes les pathologies responsables de douleurs chroniques, le retentissement fonctionnel sur le plan psychologique ainsi qu'en terme de qualité de vie est important. Les techniques de gestion de la douleur comme les thérapies cognitives et comportementales sont efficaces pour améliorer la gestion de la douleur et par conséquent les performances physiques et la qualité de vie des patients. Les techniques de relaxation comme l'hypnose ou la sophrologie peuvent également être recommandées.(43)

IV.5.1.2. La prise en charge de l'asthénie

La prise en charge de la fatigue chronique dans ce contexte doit être pluridisciplinaire sous la coordination du médecin généraliste.(46)

Dans la mesure du possible, il convient de traiter la cause ou les facteurs favorisant la fatigue (par exemple la dysautonomie, les troubles du sommeil, la douleur).

Il n'existe pas d'étude scientifique permettant de recommander la prise de compléments nutritionnels, cependant certains patients ont rapporté une amélioration clinique consécutive à l'utilisation de co-enzyme Q10, de carnitine (LEVOCARNIL®), de magnésium, ou encore de nicotinamide adénine dinucléotide (coenzyme présent dans toutes les cellules vivantes).(46)

L'oxygénothérapie semble également avoir un impact positif sur la fatigue.(59)

La gestion de la fatigue repose également sur l'éducation thérapeutique du patient notamment en ce qui concerne les règles d'hygiène du sommeil qui doivent être rappelées :

- encourager l'activité physique la journée
- éviter les stimulants et les repas riches proches du coucher
- associer le lit au sommeil (éviter les écrans)
- créer un environnement calme et propice à l'endormissement. (46)

La mélatonine en préparation magistrale à libération prolongée dosée entre 0,2 et 0,5mg peut être proposée pour améliorer l'endormissement.

Le patient doit pouvoir se reposer en cas de besoin mais le repos prolongé au lit est déconseillé car il favorise le déconditionnement physique.

Les techniques de relaxation sont à promouvoir car elles peuvent être bénéfiques dans la gestion de la douleur, des troubles du sommeil et des comorbidités telles que le stress ou l'anxiété en réduisant la sensation de fatigue. Les thérapies cognitives et comportementales permettent notamment d'accompagner et de soutenir les patients dans la gestion du retentissement physique et émotionnel des symptômes ainsi que d'augmenter les capacités physiques, émotionnelles et cognitives propres à chacun. (57)

Enfin, une activité physique adaptée et graduelle est fortement recommandée afin de prévenir le déconditionnement physique, d'optimiser les capacités fonctionnelles et d'améliorer le contrôle de la douleur.

IV.5.1.3. La prise en charge de l'hypermobilité

La priorité est donnée aux traitements conservateurs et fonctionnels. En effet, la prise en charge chirurgicale des problématiques orthopédiques n'arrive qu'en dernière intention car en raison des particularités tissulaires liées au syndrome, elle présente un taux de complications et d'échecs important. (50)

Ainsi, les orthèses occupent une place de choix dans la prise en charge.

Les orthèses fondamentales et à proposer systématiquement sont :

- les vêtements compressifs réalisés sur mesure qui en améliorant la proprioception aident à limiter l'instabilité articulaire,
- les orthèses plantaires avec appui rétro capital médian, support de voûte et appui sous cuboïdien,
- les ceintures lombaires ou lombo-thoraciques de type Elcross qui corrigent la posture rachidienne et luttent contre la lordose lombaire et cyphose thoracique, conséquences de l'hypermobilité.



Figure 6 : Exemple de vêtements compressifs avec et sans ceinture de type Elcross

Source : GERSSED <<http://www.gersed.com/vetements-speciaux>>

D'autres orthèses de contention souples peuvent être proposées et adaptées à la symptomatologie : orthèses de main (de repos ou de fonction, dans un matériau léger permettant le mouvement), coudières, écharpe de Montréal ou écharpe universelle d'épaule, genouillères, colliers cervicaux...

Des orthèses plus complexes peuvent être nécessaires dans certains cas : orthèses cruro-pédieuses articulées, chaussures orthopédiques, sièges moulés ... (57)

La kinésithérapie occupe là encore une part importante dans la prise en charge des patients atteints de SEDh. Elle doit être axée sur le travail proprioceptif et postural ainsi que sur la stabilisation des articulations hypermobiles et instables.

IV.5.1.4. La prise en charge des symptômes associés

IV.5.1.4.1. La dysautonomie cardiovasculaire

Il n'existe pas d'étude avec un niveau de preuve suffisant dans le cadre du syndrome d'Ehlers-Danlos concernant la dysautonomie cardiovasculaire. Les mesures proposées sont extrapolées à partir des recommandations d'experts sur la prise en charge de l'intolérance orthostatique et le syndrome POTS.(60)

IV.5.1.4.1.1. La prise en charge non médicamenteuse

L'éducation thérapeutique et l'information du patient sont essentielles et constituent la base la prise en charge.

Il convient en premier lieu de réduire ou d'éviter l'exposition aux facteurs déclenchants ainsi que les traitements pouvant aggraver les symptômes.

Le port de contention veineuse abdominale ou des membres inférieurs est recommandé pour limiter la stase veineuse. (52)

Une hydratation et un apport sodé (ajout de 6g de sel à la ration alimentaire en l'absence d'hypertension artérielle ou d'insuffisance rénale) adaptés sont conseillés.

Une réadaptation progressive à l'effort et l'exercice physique est bénéfique sur la dysautonomie cardio-vasculaire. En effet, l'exercice physique et l'entraînement ont cliniquement prouvé une amélioration de la qualité de vie des patients présentant un syndrome de POTS en comparaison aux patients traités par bêta-bloquant.(61) Le type d'exercice physique et son intensité sont à adapter aux contraintes liées au syndrome notamment en ce qui concerne l'hypermobilité et l'instabilité articulaire. On privilégiera une activité physique en aérobie avec composante de résistance locale des membres inférieurs (cyclisme, natation), de même que les activités physiques en position allongée car elles limitent la stase sanguine.

Malgré ces mesures préventives, en cas de survenue de syncope vaso-vagale ou d'hypotension orthostatique, il existe quelques manœuvres permettant d'augmenter la pression artérielle. Ce sont des manœuvres de contraction isométrique des membres inférieurs ou supérieurs : croiser les jambes et provoquer une tension musculaire volontaire, accroupissement, tension musculaire isométrique des avant-bras.(62,63)



Figure 7 : Exemples de manœuvres de contraction isométrique pour lutter contre l'hypotension orthostatique (62)

IV.5.1.4.1.2. La prise en charge médicamenteuse

En deuxième intention, en cas d'échec des mesures non médicamenteuses et persistance d'un retentissement fonctionnel important de la dysautonomie, des thérapeutiques médicamenteuses peuvent être proposées malgré l'absence d'études cliniques avec un fort niveau de preuve.

Ainsi, parmi les différentes options thérapeutiques retenues par le consortium international, on retrouve : la fludrocortisone, la midodrine, les bêta-bloquants, l'ivabradine, la pyridostigmine ou encore la clonidine. Le mode d'action diffère selon la molécule et l'utilisation repose donc sur le type de manifestation dysautonomique. (52,60,63)

IV.5.1.4.2. Les manifestations digestives

Aucune étude spécifique n'a été réalisée afin d'établir des recommandations de prise en charge des manifestations digestives. Par conséquent, leur prise en charge reste actuellement empirique et symptomatique.

Par analogie avec le syndrome de l'intestin irritable dans lequel il a fait preuve de son efficacité, un régime pauvre en FODMAPs (Fructose, Oligosaccharides, Disaccharides, Monoamines And Polyols) peut être proposé pour lutter contre les douleurs abdominales, le météorisme et la diarrhée. (54)

La constipation est souvent sévère et difficile à traiter, l'utilisation des thérapeutiques habituelles est recommandée et peut être associée à des massages abdominaux doux qui peuvent être réalisés par le patient lui-même ou bien par un kinésithérapeute. (57)

Le reflux gastro-œsophagien répond généralement bien aux inhibiteurs de la pompe à protons voire aux antihistaminiques de type H2 comme la ranitidine notamment en cas d'association avec un syndrome d'activation mastocytaire. (57)

IV.5.1.4.3. Le syndrome d'activation mastocytaire

La prise en charge du SAMA repose en premier lieu sur l'identification des facteurs déclenchants afin de mettre en place des stratégies d'éviction. Il peut s'agir de la chaleur ou du froid, de l'alcool, de certains médicaments (antibiotiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens), de piqûres d'insectes, d'infections ou fièvre, d'exercices physiques, de stimuli physiques (pression, friction), du stress ou de l'émotion, des produits de contraste ou des procédures invasives comme des endoscopies ou anesthésies générales.

Les thérapeutiques bloquant directement ou indirectement l'action des médiateurs impliqués dans les manifestations cliniques sont efficaces. Ainsi, les antihistaminiques de type H1 et/ou H2 peuvent être utilisés, chez la plupart des patients des doses entre 2 et 4 fois plus élevées que celles prescrites dans la rhinite allergique sont nécessaires. Les antihistaminiques H2 sont particulièrement utiles en cas de symptomatologie digestive. Les anti-récepteurs des leucotriènes (montelukast, kétotifen) peuvent également être proposés notamment en cas d'asthme ou d'urticaire chronique.(55,64)

IV.5.2. Le versant administratif

Le syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile dépend de la filière de santé maladie rare OSCAR qui coordonne le réseau national de soins des maladies osseuses constitutionnelles dont une partie de l'activité est consacrée aux syndromes d'Ehlers-Danlos non vasculaires (SEDnv). (65)

Le réseau de soins repose sur deux centres de référence situés à Paris (hôpital Garches pour les adultes et hôpital Necker pour le versant pédiatrique) et quinze centres de compétences (dont les plus proches de Limoges sont situés à Poitiers et Toulouse). Ces structures ont pour vocation de faciliter le diagnostic, l'orientation des patients et apporter un partenariat aux professionnels de santé.

Comme dans beaucoup de pathologies chroniques, le retentissement fonctionnel sur les activités de la vie quotidienne est important chez les patients atteints de SEDh. Outre le

versant médical, les problématiques socio-professionnelles, scolaires et familiales doivent également être prises en compte.

Sur le plan médico-social, une demande d'exonération du ticket modérateur peut être effectuée par le médecin traitant au titre d'affection longue durée hors liste/polypathologie invalidante car il s'agit d'une maladie grave (dégradation de la qualité de vie) nécessitant une prise en charge d'une durée supérieure à six mois et un traitement particulièrement coûteux.(66)

Une demande de reconnaissance du handicap est également justifiée auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées afin de permettre de bénéficier de prestations financières, humaines, techniques ou encore de la reconnaissance en qualité de travailleur handicapé (RQTH) afin d'aménager le poste et les conditions de travail.

Sur le plan scolaire, la mise en place d'un projet d'accueil individualisé est souhaitable afin de s'adapter au mieux à l'enfant et lui permettre de poursuivre sa scolarité en milieu ordinaire.(67)

Dans le cadre des maladies rares, les associations de patients jouent souvent un rôle très important dans le soutien et l'information apportés aux patients et à leurs familles. De même, elles servent d'intermédiaires entre les patients et les instances médicales et gouvernementales en remontant les enjeux propres à la pathologie. Dans le cadre des syndromes d'Ehlers-Danlos, on peut citer notamment l'ASED (Apprivoiser les Syndromes d'Ehlers-Danlos), SED'in France ou encore CAPSED (collectif d'association de patients autour du SED).

Il existe également plusieurs associations scientifiques (l'Union Nationale des Syndromes d'Ehlers-Danlos, le Groupe d'étude et de Recherche du Syndrome d'Ehlers-Danlos) qui ont pour vocation le partage d'informations avec les patients et les professionnels de santé ainsi que la promotion de la recherche scientifique dans ce domaine.

V. Discussion

V.1. A propos de la méthodologie

L'objectif de ce travail de thèse était de pouvoir fournir des éléments de prise en charge diagnostique et thérapeutique à propos d'une maladie encore considérée comme rare à l'heure actuelle car méconnue du corps médical et notamment des médecins généralistes et par conséquent peu diagnostiquée. Cette rareté (relative) se retrouve dans la littérature scientifique puisqu'il existe actuellement peu d'articles publiés au sujet du SEDh. La recherche exhaustive s'en est donc trouvée limitée, ne permettant pas la structuration et l'analyse selon le modèle PRISMA recommandé pour les revues de la littérature scientifique.

La consultation de la littérature grise a permis de soulever des données intéressantes à propos de ce syndrome mais en l'absence d'étude de puissance statistique suffisante, ces dernières ne peuvent être considérées que comme des axes de recherche potentiels.

V.2. A propos des maladies rares

Depuis la création du premier plan national maladie rare, le gouvernement français n'a cessé de manifester son implication dans ce domaine à travers la création et la mise en place de structures et de mesures dédiées. Les objectifs principaux sont d'une part d'améliorer la prise en charge en réduisant l'errance diagnostique encore longue pour les patients atteints, et d'autre part de proposer une prise en charge thérapeutique de qualité pour améliorer le vécu et le quotidien de ces patients chroniques.

Cependant, il existe actuellement un paradoxe entre d'une part les mesures gouvernementales qui, au travers des plans nationaux successifs, cherchent à renforcer le rôle du médecin généraliste dans la gestion des maladies rares et d'autre part les médecins généralistes qui se sentent démunis pour assurer la prise en charge de patients atteints de maladies peu ou mal connues. La variété des maladies rares rend illusoire pour le médecin généraliste de pouvoir toutes les identifier ou les reconnaître. Néanmoins, en se référant à la démarche décisionnelle propre à la médecine générale, le médecin généraliste est compétent pour repérer une évolution ou des caractéristiques inhabituelles d'une pathologie. A défaut d'établir un diagnostic, son analyse est donc indispensable pour orienter correctement le patient dans le système de soins. Par ailleurs, pour les patients, le médecin généraliste est un partenaire essentiel tant en termes de suivi et de coordination des soins que sur le plan relationnel assurant un soutien grâce à ses compétences d'écoute et d'empathie.(17)

V.3. A propos du syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile

Le syndrome d'Ehlers-Danlos est peu voire inconnu de la majorité des médecins. Le temps consacré à l'enseignement de ce syndrome durant les études universitaires est plus que restreint, voire inexistant.(68) Par ailleurs, en raison de sa découverte historique centrée sur les particularités d'hyperextensibilité cutanée et d'hyperlaxité articulaire, le syndrome d'Ehlers-Danlos est victime de préjugés médicaux. En effet, lorsque le nom de la pathologie est connu, elle est plutôt associée à une curiosité anatomique que considérée comme une maladie à part entière. Le caractère de bénignité lui est donc trop souvent conféré, en dépit des multiples symptômes invalidants associés.

Cette méconnaissance clinique est responsable d'un long retard diagnostique nuisant à la relation de confiance entre les patients et le corps médical.(12) Cette errance médicale est fortement problématique car il n'est pas rare qu'au terme de nombreuses années, une étiologie psychiatrique soit invoquée pour expliquer l'ensemble de la symptomatologie.(39) Cette psychiatrisation abusive peut engendrer des conséquences graves sur le plan thérapeutique en raison de l'utilisation de traitements inadéquats pouvant aggraver la symptomatologie. Elle contribue également à entretenir la méfiance des patients envers le corps médical ce qui, à terme, peut aboutir à une rupture de suivi et une perte de vue.

D'autre part, du fait de sa caractéristique génétique, la pathologie est présente dès la naissance et peut se manifester dès l'enfance. Les membres d'une même famille rapportent généralement des symptômes qui tendent à être banalisés par le patient et son entourage car ils définissent une « normalité familiale ». De ce fait, ces symptômes ne motivent aucune consultation médicale ce qui pourrait expliquer en partie le caractère sous-diagnostiqué de la pathologie.

Les préjudices liés à cette errance médicale sont donc à la fois physiques et psychiques pour le patient d'une part, mais également pour ses proches qui éprouvent souvent une culpabilité vis-à-vis de leur attitude de déni avant que le diagnostic ne soit enfin posé.(69)

Le syndrome d'Ehlers-Danlos représente donc un enjeu diagnostique important. En dépit des avancées scientifiques et techniques, il n'existe encore aucun test génétique à l'heure actuelle permettant de confirmer le diagnostic de SED hypermobile qui est la forme la plus fréquente.(2)

Le retour aux bases de la médecine à savoir l'interrogatoire et l'examen physique est alors primordial. Là où la multiplicité des symptômes et des plaintes allégués par les patients peut être déroutante, elle devrait au contraire éveiller la curiosité diagnostique du clinicien. Grâce à une relation médecin-patient de qualité basée sur la confiance, le binôme doit pouvoir avancer ensemble dans la démarche diagnostique.

Il est toutefois évident que la mise à disposition d'un test génétique simplifierait grandement la prise en charge. Afin d'atteindre cet objectif, il est nécessaire de caractériser de manière plus fine le tableau clinique et d'établir des critères diagnostiques plus stricts qui pourront permettre l'étude de populations homogènes afin de cibler les pistes génétiques à explorer. C'est la raison pour laquelle la classification de New-York a vu le jour en 2017. Cette classification semble pourtant critiquable par certains aspects. Il existe notamment un chevauchement clinique entre le SEDh défini par la validation des critères de New-York de 2017 et d'autres tableaux cliniques incluant une hypermobilité mais ne validant pas ces critères diagnostiques et désormais inclus dans les troubles du spectre de l'hypermobilité.(70) Ce chevauchement clinique constitue un biais de confusion car, bien que la prise en charge de ces deux entités soit proche par certains aspects, beaucoup d'études incluent ces deux catégories de patients sans distinction, posant ainsi le problème de l'extrapolation des résultats aux SEDh avérés. La classification de 2017 est donc une classification provisoire qui devra être réévaluée à la lumière des avancées scientifiques sur le plan diagnostique

Parmi les critères diagnostiques du SEDh, l'hypermobilité articulaire est essentielle et son évaluation repose actuellement sur le test de Beighton. Cependant, ce test est critiqué car il évalue des articulations particulièrement sujettes aux limitations d'amplitudes articulaires (arthrose digitale, traumatismes sportifs ou interventions chirurgicales des genoux, rétractions des muscles fléchisseurs des membres inférieurs). L'hyperlaxité articulaire propre au syndrome ne s'accompagne donc pas toujours d'hypermobilité.(5) □ Il convient alors dans ces

situations de s'intéresser aux autres articulations . Le score de Bulbena permet ainsi une évaluation plus globale de l'hypermobilité articulaire (Annexe 2.3) en s'intéressant notamment aux amplitudes articulaires des chevilles, des pieds et des hanches. D'autres tests peuvent compléter cette évaluation comme le test de Cypel qui évalue l'abduction de l'épaule en bloquant l'omoplate (positif si supérieur à 90°) et le test de la prière dans le dos.

Par ailleurs, certaines caractéristiques nécessaires au diagnostic sont empruntées à d'autres maladies du tissu conjonctif comme le syndrome de Marfan. C'est le cas notamment pour l'arachnodactylie, le rapport envergure/taille > 1.05 ou encore la dilatation de la racine aortique. Cependant, bien qu'appartenant sur le plan nosologique à la même classe de pathologies, ces deux entités n'en restent pas moins distinctes. Ainsi, sur le plan cardiaque, les études concernant la présence d'anomalies organiques dans le SEDh sont contradictoires. Avant l'établissement de critères diagnostiques rigoureux, le prolapsus de la valve mitrale était, par exemple, décrit comme une caractéristique couramment rencontrée dans le SEDh. Cependant à l'heure actuelle, la signification clinique n'est pas encore établie et en cas de découverte, il est plutôt à considérer comme un indice potentiel en association aux autres symptômes.

Sur le plan cutané, l'appréciation clinique de l'hyperextensibilité et de la finesse de la peau n'est pas évidente car elle reste finalement subjective et opérateur-dépendant. De plus, certaines caractéristiques sont influencées par l'âge du patient au moment du diagnostic. Ainsi, l'hyperextensibilité cutanée est souvent plus importante chez les enfants et chez les personnes plus âgées dont la peau est plus fine, atrophique et facilement étirable. Des techniques récentes ont été mises au point pour évaluer objectivement ces caractéristiques : il s'agit de la cutométrie qui évalue l'élasticité grâce à un système de succion, et l'échographie cutanée qui mesure l'épaisseur de la peau.(71) Il s'agit toutefois de méthodes peu répandues en pratique courante. L'expérience du clinicien revêt donc toute son importance dans l'évaluation de ces signes cliniques qui contribuent à la confirmation du diagnostic.

Dans le domaine neuropsychologique, des études observationnelles ont soulevé une potentielle association entre le SEDh, ou plutôt les troubles du spectre de l'hypermobilité, et les troubles neurodéveloppementaux tels que les troubles déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH), les troubles de la coordination ou encore les troubles du spectre autistique.(53) Bien que cette constatation ne soit pas encore validée par des études à haut niveau de preuve, elle fait malgré tout émerger certains biais. En effet, les troubles proprioceptifs présents dans le SEDh engendrent une incapacité à maintenir une position en raison d'un dysfonctionnement dans le traitement de l'information nerveuse. L'étiquette « hyperactivité » peut dans ce cas être facilement attribuée aux enfants atteints. De la même manière, les troubles de la coordination seraient également liés à une proprioception pauvre. Afin de s'affranchir de ce biais, il serait intéressant de réaliser des études incluant des patients bénéficiant d'une prise en charge par vêtements proprioceptifs et d'observer si les critères permettant le diagnostic de TDAH ou des autres troubles sont toujours observés.

Les symptômes présents dans le SEDh sont donc divers et variés. De plus, leur expression diffère selon les individus. Il semblerait ainsi que la symptomatologie soit plus prononcée chez les patients de sexe féminin suggérant un rôle hormonal important dans ce contexte.(72) Mais l'expression clinique diffère également à l'échelle même de l'individu. Ainsi, sans vraiment parler de « poussée » de la maladie, puisqu'il ne s'agit pas d'une maladie évolutive, on peut observer chez un même patient, des phases de recrudescence ou majoration des symptômes notamment des douleurs et de l'asthénie. Cette variabilité dans le temps a valu aux patients l'attribution du qualificatif « intermittents du handicap » repris par certaines associations de

patients. La prise en compte de cette notion est indispensable, d'une part par le corps médical mais d'autre part par l'entourage. La compréhension du syndrome et de ses différentes implications au quotidien est cruciale pour améliorer la qualité de vie des patients mais également de leurs aidants qui peuvent également se sentir déroutés et démunis dans la gestion de cette pathologie chronique.

Enfin, sur le plan thérapeutique, la prise en charge des patients atteints de SEDh n'est pas simple. Le SEDh est en effet une maladie orpheline puisqu'aucun traitement curatif n'est à ce jour disponible. Les traitements envisagés sont donc purement symptomatiques ayant pour objectif principal l'amélioration de la qualité de vie des patients. Cependant, la symptomatologie diffuse et les comorbidités associées impliquent souvent des thérapeutiques multiples pouvant entraîner des interactions médicamenteuses ou aggraver d'autres composantes du syndrome. Des études réalisées sur des cohortes de patients ont pu mettre en évidence des effets positifs de certaines thérapeutiques utilisées hors AMM ou recommandations. C'est le cas notamment de l'oxygénothérapie pour les céphalées et la fatigue, de la L-Dopa pour la dystonie ou encore des injections de lidocaïne pour les douleurs musculaires. Malgré l'absence d'étude à haut niveau de preuve, les effets positifs de ces thérapeutiques permettraient d'une part, de réduire la consommation d'antalgiques notamment de palier 3 et par conséquent le risque iatrogénique et de dépendance, mais également d'augmenter ou restaurer un niveau d'activité compatible avec la poursuite d'une vie socioprofessionnelle.

Dans le cadre du plan national maladie rares actuel, le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour les SED non vasculaires (SEDnv), dont le SEDh fait partie, est actuellement en cours d'élaboration.⁽⁷³⁾ Ces différents points ont été soulignés par les associations de patients et les professionnels de santé référents afin de pouvoir y être intégrés. Cela permettrait d'offrir des alternatives thérapeutiques qui semblent efficaces dans l'attente d'une validation scientifique par des études complémentaires.

La parution de ce PNDS permettra donc de clarifier la prise en charge diagnostique et thérapeutique des SEDnv fournissant ainsi un modèle de prise en charge pour d'autres pays dans lesquels le syndrome bien qu'également présent n'est pourtant pas reconnu par méconnaissance du corps médical.

Conclusion

Depuis plusieurs années, la tendance est de recentrer les soins de santé sur l'offre de soins primaires dont le médecin généraliste est le pivot. Le rôle du médecin généraliste a par conséquent profondément changé. Outre son rôle de premier recours, il lui incombe également d'assurer la coordination des soins de ses patients et la synthèse des informations pouvant émaner des structures de soins secondaires et tertiaires. Cette caractéristique de la pratique de la médecine générale revêt une importance particulière dans la gestion des patients aux pathologies lourdes et multiples ou bien dans le cas de certaines maladies rares dans lesquelles les patients présentent de nombreux symptômes et dont la prise en charge fait appel à de multiples spécialistes. C'est ainsi le cas pour les patients atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos, maladie génétique caractérisée par une atteinte du tissu conjonctif, impliquant par conséquent un tableau clinique complexe et des symptômes variés. Le diagnostic du syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile repose à ce jour exclusivement sur la clinique. Le rôle du médecin généraliste dans le diagnostic et la prise en charge de ce syndrome est donc déterminant. La sensibilisation des professionnels de santé et notamment des médecins généralistes à la reconnaissance de ce syndrome dans sa forme hypermobile apparaît donc nécessaire pour réduire l'errance diagnostique et améliorer la prise en charge des patients atteints. Il existe ainsi depuis 2014 une formation universitaire diplômante concernant le SEDh, mais également des formations continues organisées par les diverses associations afin de répondre à ces objectifs. Le diagnostic de SEDh est à la portée de tout médecin généraliste, il suffit à cette fin que celui-ci dispose des outils et connaissances nécessaires pour l'intégrer à sa démarche diagnostique

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. Syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile [Internet]. Orphanet. [cité 9 nov 218] Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=285
4. Maladie ou syndrome d'Ehlers-Danlos : une entité clinique, d'origine génétique, mal connue, dont la rareté doit être remise en question [Internet]. Hamonet C. [cité 9 nov 2018] Disponible sur : http://claud.hamonet.free.fr/fr/art_sed.htm
5. Daens S. Syndrome d'Ehlers-Danlos de type Hypermobile : mise au point des signes, symptômes et traitements après une histoire contrariée. À propos d'une expérience de plus de 1200 patients. 2018. *Actualités Pharmaceutiques.* 2018;137(9):528-34.
6. Castori M. Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type: An Underdiagnosed Hereditary Connective Tissue Disorder with Mucocutaneous, Articular, and Systemic Manifestations. *ISRN Dermatol.* 2012;2012:1–22.
7. Les maladies rares [Internet]. Ministère des solidarités et de la santé. [cité 22 janv 2018] Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares>
8. Plan national maladies rares 2005-2008 “Assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge.” [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. [cité 22 janv 2018. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares>
9. Plan national maladies rares 2011-2014 Qualité de la prise en charge, Recherche, Europe : une ambition renouvelée [Internet]. Orpha.net. [cité 22 janv 2018]. Disponible sur: https://www.orpha.net/actor/Orphanews/2011/doc/Plan_national_maladies_rares.pdf
10. Sévêque M-A. Quelle place pour le médecin généraliste dans la prise en charge des maladies rares? Analyse des attentes de patients atteints de maladies lysosomales [Thèse d'exercice : Médecine]. Faculté de Médecine. Université Paris Descartes; 2014.
11. Plan national maladies rares 2018-2022 Partager l'innovation, un diagnostic et un traitement pour chacun [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé [cité 22 janv 2018]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/maladies-rares-agnes-buzyn-et-frederique-vidal-lancent-le-3eme-plan-national>

12. Rode J. Maladies rares : comprendre une priorité de santé publique [Internet]. EURORDIS -. [cité 22 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.eurordis.org/fr/content/une-priorite-de-sante-publique>
13. Baqué M. Prise en charge des maladies rares de la peau en médecine générale. [Thèse d'exercice : Médecine] Faculté de Médecine. Université toulouse III- Paul Sabatier; 2017.
14. La Définition Européenne de la Médecine Générale – Médecine de Famille [Internet]. WONCA Europe. [cité 22 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.woncaeurope.org/content/france-la-definition-europeenne-de-la-medecine-generale-%E2%80%93-medecine-de-famille;>
15. Code de la Santé Publique. "Article L4130-1" [Internet]. Légifrance [cité 22 janv 2018] Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000031928438&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20160128>
16. Compagnon L, Bail P, Huez J-F, Stalnikiewicz B, Ghasarossian C, Zerbib Y, et al. Définitions et descriptions des compétences en médecine générale. *Exercer*. 2013;108:148–55.
17. Mollet C. Maladies rares en médecine générale : connaissance des outils d'aide à la prise en charge par les médecins généralistes du Nord-Pas-De-Calais. [Thèse d'exercice : Médecine] Faculté de médecine Henri Warembourg. Université Droit et Santé Lille 2. 2013.
18. Enquête « Médecins généralistes et maladies rares » [Internet]. Filfoie. [cité 22 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.filfoie.com/enquete-fsmr-medecine-generatliste-maladies-rares/>
19. Parapia LA, Jackson C. Ehlers-Danlos syndrome – a historical review. *Br J Haematol*. 2008;(1908):32–5.
20. J.A. VM. De dilatabilitate extraordinaria cutis. In: *Observations medicochirurgicae*. Amsterdam; 1682. p. 134–6.
21. D. WC, Gould GM, Pyle WL. Anomalies and Curiosities of Medicine. *Am Law Regist Rev*. 1897;45(4):287.
22. Royce PM, Steinmann B, Superti-Furga A. The Ehlers-Danlos Syndrome. In: *Connective Tissue and Its Heritable Disorders*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2002. p. 431-523.
23. Tschernogobow A. Ein fall von cutis laxa. *Mhft Prakt Dermatol*. 1892;14(76).
24. Ehlers E. Cutis laxa, Neigung zu Haemorrhagien in der Haut, Lockerung mehrerer Artikulationen. *Dermatologische Zeitschrift*. 1901;8(173–174).
25. Danlos H-A. Un cas de cutis laxa avec tumeurs par contusion chronique des coudes et des genoux. *Bull Soc Fr Derm Syph*. 1908;19:70–2.
26. Schulmann E, Levy-Coblentz G. Hyperélasticité cutanée tumeurs molluscoïdes post traumatiques (Syndrome de Danlos). *Bull Soc Fr Derm Syph*. 1932;39:1252–6.
27. Miget A. Le Syndrome d'Ehlers-Danlos. [Thèse doctorat en médecine] Faculté de médecine. Paris; 1933.
28. Weber FP. The Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Dermatollogy Syph*. 1936;48:609–17.
29. Sack G. Status dysvascularis, ein fall von besonderer zerreisslichkeit der blutgefäße. *Dtsch Arch Klin Med*. 1936;178:663–9.

30. Johnson SA, Falls HF. Ehlers-Danlos syndrome. A clinical and genetic study. *Arch Derm Syphilol*. 1949 Jul 1;60(1):82–105.
31. Jansen LH. The Structure of the Connective Tissue, an Explanation of the Symptoms of the Ehlers-Danlos Syndrome. *Dermatology*. 1955;110(2):108–20.
32. McKUSICK VA. Hereditary disorders of connective tissue. *Bull N Y Acad Med*. 1959 Mar;35(3):143–56.
33. Barabas AP. Heterogeneity of the Ehlers-Danlos Syndrome : Description of three clinical types and a hypothesis to explain the basic defect(s). *Br Med J*. 1967;2(5552):612–3.
34. Beighton P. X-linked recessive inheritance in the Ehlers-Danlos syndrome. *Br Med J*. 1968 Aug 17;3(5615):409–11.
35. Beighton P, Price A, Lord J, Dickson E. Variants of the Ehlers-Danlos syndrome. Clinical, biochemical, haematological, and chromosomal features of 100 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 mai 1969;28(3):228-45.
36. Pinnell SR, Krane SM, Kenzora JE, Glimcher MJ. A Heritable Disorder of Connective Tissue. *N Engl J Med*. 1972 May 11;286(19):1013–20.
37. Beighton P, Paepe A De, Danks D, Finidori G, Opitz JM, Pope FM, et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue ,. *Am J Med Genet*. 1988;29:581–94.
38. Beighton P, Paepe A De, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos Syndromes : Revised Nosology , Villefranche, 1997. *Am J Med Genet*. 1998;77(May):31–7.
39. Maladie ou syndrome d'Ehlers-Danlos : une entité clinique, d'origine génétique, mal connue, dont la rareté doit être remise en question [Internet]. Hamonet C. [cité 9 nov 2018] Disponible sur : http://claud.hamonet.free.fr/fr/art_sed.htm
40. Hamonet C, Gompel A, Mazaltarine G, Brock I, Baeza-Velasco C, Zeitoun JD, et al. Ehlers-Danlos Syndrome or Disease? *J Syndromes*. 2015;2(1):5.
41. Daens S, Grossin D. L'examen clinique du Syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile (SEDh) : les pieds [Internet]. SED'in France -Syndromes d'Ehlers-Danlos. [cité 6 sept 2019]. Disponible sur: <https://sedinfrance.org/documentation/l'examen-clinique-du-syndrome-dehlers-danlos-hypermobile-sedh/>
42. Dean JCS. Marfan syndrome: Clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*. 2007;15(7):724–33.
43. Chopra P, Tinkle B, Hamonet C, Brock I, Gompel A, Bulbena A, et al. Pain management in the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2017;175(1):212–9.
44. 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/hypermobile Ehlers Danlos syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2017;175(1):158–67.
45. Hamonet C. Dystonia in the joint hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers- Danlos syndrome, hypermobility type). *SOJ Neurol*. 2016;3(1):1–3.
46. Hakim A, De Wandele I, O'Callaghan C, Pocinki A, Rowe P. Chronic fatigue in Ehlers–Danlos syndrome—Hypermobility type. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2017;175(1):175–80.
47. Whitehead L. The Measurement of Fatigue in Chronic Illness: A Systematic Review of

- Unidimensional and Multidimensional Fatigue Measures. *J Pain Symptom Manage.* 2009;37(1):107–28.
48. Mitakides J, Tinkle BT. Oral and mandibular manifestations in the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175(1):220–5.
 49. 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 Part C Semin Med Genet.* 2017;175(1):195–211.
 50. Ericson WB, Wolman R. Orthopaedic management of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175(1):188–94.
 51. Brock I, Pommeret S, Amoretti R, Metlaine A. Syndrome d' Ehlers-Danlos (SED) type III (hypermobile) : validation d' une échelle clinique somatosensorielle (ECSS-62), à propos de 626 cas. *BullAcadNatlé Méd.* 2017;201(1-2-3):405–15.
 52. Hakim A, O'Callaghan C, De Wandele I, Stiles L, Pocinki A, Rowe P. Cardiovascular autonomic dysfunction in Ehlers–Danlos syndrome—Hypermobile type. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175(1):168–74.
 53. Bulbena A, Baeza-Velasco C, Bulbena-Cabrè A, Pailhez G, Critchley H, Chopra P, et al. Psychiatric and psychological aspects in the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175(1):237–45.
 54. Fikree A, Chelimsky G, Collins H, Kovacic K, Aziz Q. Gastrointestinal involvement in the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175(1):181–7.
 55. Seneviratne SL, Maitland A, Afrin L. Mast cell disorders in Ehlers–Danlos syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175(1):226–36.
 56. Hamonet C, Ducret L, Brock I, Schatz P, Horgues M, Marié-Tanay C. Dystonia and its Treatment in Ehlers-Danlos Syndrome. *Journal of Alzheimer's Parkinsonism & Dementia.* 2018;3(1):1-5.
 57. Grossin D. Du diagnostic à la prise en charge du Syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile (SEDh) [Internet]. SED'in France -Syndromes d'Ehlers-Danlos. [cité 5 nov 2018]. Disponible sur: <https://sedinfrance.org/wp-content/uploads/2018/12/Introduction-Du-diagnostic-%C3%A0-la-prise-en-charge-du-SEDh.pdf>
 58. Hamonet C, Gompel A, Raffray Y, Zeitoun JD, Delarue M, Vlaminck E, et al. Les multiples douleurs du syndrome d'Ehlers-Danlos. Description et proposition d'un protocole thérapeutique. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement.* 1 déc 2014;15(6):264-77..
 59. Hamonet C. Syndrome d'Ehlers-Danlos (SED). Du diagnostic aux traitements. Troisième colloque international. Paris. *Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement.* 1 févr 2018;19(1):54-6.
 60. Sheldon RS, II BPG, Shen W-K, Calkins H, Brignole M, Raj SR, et al. 2015 Heart Rhythm Society Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Postural Tachycardia Syndrome, Inappropriate Sinus Tachycardia, and Vasovagal Syncope. *Hear Rhythm.* 2017;12(6).
 61. Fu Q, VanGundy TB, Shibata S, Auchus RJ, Williams GH, Levine BD. Exercise Training versus Propranolol in the Treatment of the Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. *Hypertension.* 2011;58(2):167–75.
 62. Benditt DG, Nguyen JT. Syncope. Therapeutic Approaches. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(19):1741–51.

63. Shen W-K, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug;70(5):e39–110.
64. Daens S, Grossin D. Le Syndrome d'Ehlers-Danlos et le Syndrome d'Activation Mastocytaire : le SAMED ? [Internet]. Gersed - Groupe d'Etude et de Recherche du Syndrome Ehlers-Danlos. [cité 6 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.gersed.com/gersed-telechargement>
65. Plaquette de présentation de la filière OSCAR [Internet]. Sed'in France.[cité 5 septembre 2018] Disponible sur : <https://sedinfrance.org/documentation/plaquette-de-presentation-de-la-filiere-oscar/>
66. Circulaire N°DSS/SD1MCGR/2009/308 du 8 octobre 2009 relative à l'admission ou au renouvellement d'une affection de longue durée hors liste au titre de l'article L. 322-3 4° du code de la sécurité sociale - APHP DAJ [Internet]. [cité 5 nov 2018]. Disponible sur: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-ndsssd1mcgr2009308-du-8-octobre-2009-relative-a-ladmission-ou-au-renouvellement-dune-affection-de-longue-duree-hors-liste-au-titre-de-larticle-l-322-3-4-du-code-de-la/>
67. Les Syndromes d' Ehlers Danlos : de l' école à l' université [Internet]. Apprivoiser les Syndromes d'Ehlers-Danlos Les intermittents du Handicap.[cité 5 nov 2018]. Disponible sur : http://www.gersed.com/images/doc-technique/telechargement-public/PAI_complet.pdf
68. Groupe d'Etude et de Recherche du Syndrome d'Ehlers-Danlos [Internet].[cité 12 sept 2018] Disponible sur : <http://www.gersed.com/>
69. Roinet M. Erradiag, enquête sur l'errance diagnostique dans les maladies rares [Internet]. Alliance Maladies Rares. [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.alliance-maladies-rares.org/erradiag-enquete-sur-lerrance-diagnostique-dans-les-maladies-rares-2/>
70. Castori M, Tinkle B, Levy H, Grahame R, Malfait F, Hakim A. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2017;175(1):148–57.
71. Georgesco G. Atteinte cutanée dans les syndromes d'Ehlers-Danlos [Internet]. Association Française des Syndromes d'Ehlers-Danlos. [cité 10 avr 2019]. Disponible sur: <http://afsed.fr/wp-content/uploads/2017/03/atteinte-cutanee-Georgesco.pdf>
72. Les femmes et le syndrome d'Ehlers-Danlos [Internet]. Hamonet C.[cité 5 nov 2018] Disponible sur : <http://claud.hamonet.free.fr/fr/sed-femmes.htm>
73. Compte-rendu de Réunion sur le PNDS [Internet]. SED'in France -Syndromes d'Ehlers-Danlos. 2019 [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: <https://sedinfrance.org/information-pnds-important/>;

Annexes

Annexe 1. Classifications	61
Annexe 1.1. Classification de Villefranche	61
Annexe 1.2. Classification des syndromes d'Ehlers-Danlos de 2017	62
Annexe 2. Diagnostic du syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile.....	63
Annexe 2.1. Score de Beighton	63
Annexe 2.2. Five-point questionnaire	64
Annexe 2.3. Score de Bulbena	65
Annexe 2.4. Outil d'orientation diagnostique.....	66
Annexe 2.5. Échelle clinique somato-sensorielle EC SS-62	78

Annexe 1. Classifications

Annexe 1.1. Classification de Villefranche

NOUVELLE NOSOLOGIE ANCIENNE CLASSIFICATION	SYMPTÔMES CLINIQUES PRINCIPAUX	SYMPTÔMES CLINIQUES MINEURS	CAUSE GÉNÉTIQUE OU MOLÉCULAIRE	MODE DE TRANSMISSION	FRÉQUENCE	NUMÉRO OMIM
Classique EDS I ou II	Hyperextensibilité de la peau Cicatrices atrophiques Hypermobilité des articulations	Peau douce et veloutée Pseudo-tumeurs molluscoïdes Hypotonie musculaire Développement moteur retardé Complications dues à l'hypermobilité des articulations (subluxations, déboîtements...) Contusions fréquentes Fragilité des tissus (hernie...)	Mutations des gènes <i>COL5A1</i> ou <i>COL5A2</i> Mutations du gène <i>COL1A1</i> Mutation du gène <i>TénascineX</i>	AD	Commun	130000 130010
Hyper-mobile EDS III	Hyperextensibilité variable de la peau (pas de cicatrice atrophique) Hypermobilité généralisée des articulations	Déboîtement fréquent des articulations, Douleurs chroniques des membres et des articulations	?	AD	Commun	130020
Vasculaire EDS IV	Peau mince et translucide Fragilité ou rupture des artères, de l'intestin ou de l'utérus Contusions étendues Aspect caractéristique de la face	Acrogérie (atrophie cutanée) Hypermobilité des petites articulations Rupture des tendons et des muscles Pied-bot Veines variqueuses Fistule artério-veineuse Pneumothorax Atrophie des gencives	Mutations du gène <i>COL3A1</i>	AD	Commun	130050
Cypho-scoliotique EDS VI	Articulations lâches Hypotonie musculaire sévère à la naissance Scoliose à la naissance Fragilité de la sclérotique Rupture du globe oculaire	Fragilité des tissus Cicatrices atrophiques Contusions fréquentes Ruptures artérielles Type marfanoid Microcornée Ostéoporose	Déficit en lysyl-hydroxylase Autre cause inconnue	AR	Rare	225400
Arthrochaliasique EDS VIIA EDS VIIIB	Hypermobilité sévère des articulations avec subluxations récurrentes Luxation congénitale bilatérale des hanches	Hyper-élasticité de la peau Fragilité des tissus Cicatrices atrophiques Contusions fréquentes Hypotonie musculaire Cypho-scoliose Ostéopénie moyenne	Maturation défectueuse de l' amino-pro-peptide de la chaîne $\alpha 1(I)$ (type A) ou $\alpha 2(I)$ (type B) causée par une délétion de l'exon 6 dans <i>COL1A1</i> ou <i>COL1A2</i>	AD	Rare	130060

Annexe 1.2. Classification des syndromes d'Ehlers-Danlos de 2017

	Clinical EDS subtype	Abbreviation	IP	Genetic basis	Protein
1	Classical EDS	cEDS	AD	Major: <i>COL5A1</i> , <i>COL5A1</i> Rare: <i>COL1A1</i> c.934C>T, p.(Arg312Cys)	Type V collagen Type I collagen
2	Classical-like EDS	clEDS	AR	<i>TNXB</i>	Tenascin XB
3	Cardiac-valvular	cvEDS	AR	<i>COL1A2</i> (biallelic mutations that lead to <i>COL1A2</i> NMD and absence of pro α 2(I) collagen chains)	Type I collagen
4	Vascular EDS	vEDS	AD	Major: <i>COL3A1</i> Rare: <i>COL1A1</i> c.934C>T, p.(Arg312Cys) c.1720C>T, p.(Arg574Cys) c.3227C>T, p.(Arg1093Cys)	Type III collagen Type I collagen
5	Hypermobile EDS	hEDS	AD	Unknown	Unknown
6	Arthrochalasia EDS	aEDS	AD	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	Type I collagen
7	Dermatosparaxis EDS	dEDS	AR	<i>ADAMTS2</i>	ADAMTS-2
8	Kyphoscoliotic EDS	kEDS	AR	<i>PLOD1</i> <i>FKBP14</i>	LH1 FKBP22
9	Brittle Cornea syndrome	BCS	AR	<i>ZNF469</i> <i>PRDM5</i>	ZNF469 PRDM5
10	Spondylodysplastic EDS	spEDS	AR	<i>B4GALT7</i> <i>B3GALT6</i> <i>SLC39A13</i>	β 4GalT7 β 3GalT6 ZIP13
11	Musculocontractural EDS	mcEDS	AR	<i>CHST14</i> <i>DSE</i>	D4ST1 DSE
12	Myopathic EDS	mEDS	AD or AR	<i>COL12A1</i>	Type XII collagen
13	Periodontal EDS	pEDS	AD	<i>C1R</i> <i>C1S</i>	C1r C1s

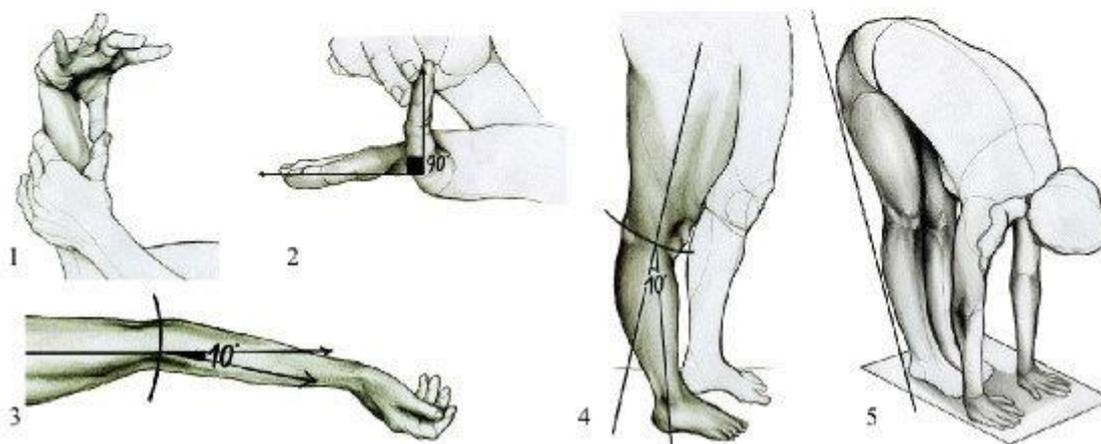
IP, inheritance pattern; AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive, NMD, nonsense-mediated mRNA decay.

Annexe 2. Diagnostic du syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile

Annexe 2.1. Score de Beighton

Specific joint laxity	YES		NO
1. Passive apposition of thumb to forearm	<input type="checkbox"/> Left	<input type="checkbox"/> Right	<input type="checkbox"/>
2. Passive hyperextension of V-MCP > 90°	<input type="checkbox"/> Left	<input type="checkbox"/> Right	<input type="checkbox"/>
3. Active hyperextension of elbow > 10°	<input type="checkbox"/> Left	<input type="checkbox"/> Right	<input type="checkbox"/>
4. Active hyperextension of knee > 10°	<input type="checkbox"/> Left	<input type="checkbox"/> Right	<input type="checkbox"/>
5. Ability to flex spine placing palms to floor without bending knees	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

Each "YES" is 1 point. A score ≥ 4 out of 9 is generally considered an indication of JH. (MCP: metacarpophalangeal).



Annexe 2.2. Five-point questionnaire

1. Can you now [or could you ever] place your hands flat on the floor without bending knees?
2. Can you now [or could you ever] bend your thumb to touch your forearm?
3. As a child, did you amuse your friends by contorting your body into strange shapes or could you do the splits?
4. As a child or teenager, did your kneecap or shoulder dislocate on more than one occasion?
5. Do you consider yourself "double-jointed"?

Answering yes to 2 or more of these questions suggests hypermobility (sens 85 %, spec 90 %)

Annexe 2.3. Score de Bulbena

Bulbena score

Degree of mobility by passive manoeuvres in 9 joints.

Total score: 0-10.

Hypermobility: ≥ 5 (women) and ≥ 4 (men).

Upper extremity:

- 1) Thumb: passive apposition of the thumb to the flexor aspect of the forearm < 21 mm;
- 2) Metacarpophalangeal: with the palm of the hand resting on the table, the passive dorsiflexion of the fifth finger is $\geq 90^\circ$;
- 3) Elbow hyperextension: passive hyperextension of the elbow $\geq 10^\circ$;
- 4) External shoulder rotation: with the upper arm touching the body, and the elbow fixed at 90° ; the forearm is taken in external rotation to $> 85^\circ$ of the sagittal plane (shoulder line);

Lower extremity – supine position:

- 5) Hip abduction: passive hip abduction $\geq 85^\circ$;
- 6) Patellar hypermobility: holding with one hand the proximal end of the tibia, the patella can be moved well to the sides with the other hand;
- 7) Ankle and feet hypermobility: an excess range of passive dorsiflexion of the ankle eversion of the foot can be produced;
- 8) Metatarsophalangeal: dorsal flexion of the toe over the diaphysis of the first metatarsal is $\geq 90^\circ$;

Lower extremity – prone position:

- 9) Knee hyperflexion: knee flexion allows the heel to make contact with the buttock.

General:

Presence or absence of ecchymoses (1 point for the presence of ecchymoses).

One point for each hypermobile joint

Suspicion de syndrome / maladie d'Ehlers-Danlos

Questionnaire d'orientation et d'accès au diagnostic à remplir par le patient et son entourage

Avertissement

Ce questionnaire est destiné, en premier lieu, aux patients pour les aider à mieux orienter leur(s) médecin(s) vers le diagnostic.

La diversité et la multiplicité des symptômes rendent, très souvent, l'échange avec le médecin, généralement peu informé sur ce syndrome, difficile. L'objectif recherché ici est de sélectionner les manifestations les plus souvent rencontrées et, donc, les plus significatives pour le guider. La difficulté du dialogue avec le médecin est que, souvent, les notions qu'il a du syndrome sont réduites à deux signes « *historiques* » mais inconstants (surtout le premier) : l'étirabilité excessive de la peau et l'hypermobilité des articulations.

Les réponses doivent être courtes (oui, non) car les questions sont de type dit « *fermé* ». Plus rarement, un commentaire est judicieux. En fin de questionnaire un large espace est réservé aux commentaires libres.

Introduction

• La maladie d'Ehlers-Danlos, décrite pour la première fois par **Ehlers le 15 décembre 1900, à Copenhague**, trouve son identité dans une atteinte **génétique** (donc familiale) du **tissu collagène** (il en existe au moins 29 types), qui est, en quelque sorte, le *ciment* des fibres des tissus conjonctifs (environ 80% des constituants du corps incluant les dents, les os, la vessie, l'estomac, les bronches et les poumons). Ceci explique probablement la **diversité des manifestations** cliniques rencontrées dans cette maladie. C'est en revanche

un argument diagnostique de poids exprimant le fait qu'il y a un trait commun entre ces symptômes (ici, les altérations du tissu conjonctif que l'on retrouve dans tous les organes du corps).

- Beaucoup de manifestations observées sont **l'expression directe des particularités physiques des tissus conjonctifs** (fragilité, souplesse excessive, perte de l'élasticité) c'est le cas pour la peau. Ce sont, d'ailleurs, deux dermatologues qui ont donné leur nom à cette maladie. Par contre, d'autres symptômes sont très souvent observés et très handicapants (fatigue, migraines, difficultés de mémoire ou d'attention, de sommeil, mouvements involontaires entrant dans le cadre clinique que les médecins ont appelé « *dystonie* ») apparaissent comme des **conséquences indirectes** qui doivent être rattachées au syndrome du fait de leur fréquence très élevée chez les patients avec les signes formels d'un syndrome d'Ehlers-Danlos. Il y a une explication à trouver pour mieux les traiter. La psychosomatique (« *c'est dans la tête* ») n'y suffit pas. Le **déficit en fer** (du fait des saignements), le déficit en **vitamine D** (du fait de l'insuffisance de synthèse dans la peau) sont des pistes à suivre mais il y en a d'autres à découvrir.

- **Trois facteurs**, selon nos observations cliniques sur plus de 1 500 cas, influencent fortement l'expression des symptômes : les **hormones féminines** (les manifestations sont plus marquées chez les femmes), **les traumatismes** (aggravation évidente après un accident de la voie publique) et **la climatologie** (effet très bénéfique du temps chaud et sec).

- Il n'y a, aujourd'hui, **aucun test génétique**, histologique ou biologique qui permette d'affirmer formellement l'existence d'une maladie d'Ehlers-Danlos.

Le diagnostic est strictement basé sur des manifestations cliniques dont

le regroupement permet d'affirmer, avec certitude, ce diagnostic appuyé sur la présence de cas identiques (même incomplets) dans la famille. Ces formes incomplètes sont les plus fréquentes et peuvent être diagnostiquées parce qu'il existe, au moins, une forme complète « *typique* » dans cette famille.

- Quatre autres points sont à signaler ; ils contribuent à consolider le diagnostic au lieu de le détruire, comme c'est trop souvent le cas : la **grande variabilité des symptômes**, chez une même personne, la **négativité des explorations d'imagerie** (IRM) contrastant avec l'intensité des manifestations douloureuses (abdomen, articulations), la **grande variabilité** d'une personne à l'autre dans une même famille (même chez des jumeaux), le **caractère imprévisible de l'évolution** qui ne se fait pas toujours dans le sens de l'aggravation, même sous les effets de l'âge.

Questionnaire

Nom :

Prénom :

Sexe : M F

Date de naissance :

Poids : kg Taille : cm Latéralisation : droite gauche

Activité sociale :

Adresse :

.....

Téléphone(s) :

Courriel :

Durant l'enfance

1. Avez-vous fait fréquemment :

-... des otites ? oui non

-... des angines / des sinusites ? oui non

-... des bronchites ? oui non

-... des crises d'asthme ? oui non

-... des entorses ? oui non

-... des ecchymoses (bleus) ? oui non

-... des saignements de nez ? oui non

-... des plaies (genoux, front, mains, autres...) ? oui non

-... des migraines ? oui non

2 Aviez-vous des crises très fortes de mal de ventre ? oui non

Étiez-vous constipé(e) ? oui non

3. Étiez-vous essoufflé(e) (à la montée des escaliers en particulier) ? oui non

Étiez-vous souvent fatigué(e) ? oui non

4. Étiez-vous maladroit(e) (heurter les encadrements des portes, les coins de table, laisser tomber les objets, trébucher, tomber...) ? oui non

5. Aviez-vous eu des difficultés scolaires ? oui non

Étiez-vous facilement distrait(e) ? oui non

6. Aviez-vous froid aux pieds (et/ou aux mains, nez, oreilles) ? oui non

7. Aviez-vous des douleurs des articulations (épaules, poignets, mains, genoux...) ? oui non

8. Étiez-vous très souple (mettre un pied derrière la tête, sucer son gros orteil, faire un grand écart facial) ? oui non

Antécédents

1. À quel âge les symptômes se sont-ils accentués et sont-ils devenus gênants (handicapants) ? _____ ans

2 Avez-vous eu un ou des traumatismes accidentels importants

(chutes, accidents de sport, de voie publique) ? oui non

De quelle sorte ? (Préciser)

À quel(s) âge(s) ?

Y-a-t-il eu accentuation des symptômes après le ou les accidents ? oui non

3. Quels sont les diagnostics médicaux qui ont été posés ou évoqués

avant la suspicion de maladie d'Ehlers-Danlos?

4. Avez-vous été opéré(e) ? oui non

Si oui, détailler les interventions avec les dates :

oui non

5. Y-a-t-il d'autres personnes dans votre famille qui ont des

manifestations analogues aux vôtres ? oui non

Si oui, qui ?

6. Autres informations que vous souhaitez fournir :

Données actuelles

1. Douleurs

1.1. Avez-vous des douleurs fréquentes autour ou au niveau des articulations (dos, épaules, coudes, mains, hanches genoux, pieds) ? oui non

1.2. Avez-vous des douleurs (crampes, torsions, « déchirures »...) dans vos muscles (muscles du cou, des cuisses, des mollets, des mains, des pieds) ? oui non

1.3. Avez-vous des douleurs violentes (par crises) dans le ventre ? oui non

1.4. Avez-vous mal aux côtes ? oui non

1.5. Votre peau est-elle très sensible ? oui non

1.6. Vos règles sont-elles très douloureuses ? oui non

1.7. Avez-vous des migraines ? oui non

Circonstances de survenue des douleurs :

Comment les soulagez-vous ?

2. Fatigue

2.1. Êtes-vous souvent fatigué(e) ? oui non

2.2. Avez-vous très envie de dormir pendant la journée ? oui non

3. Sommeil

3.1. Avez-vous des difficultés à vous endormir ? oui non

3.2. Vous réveillez-vous souvent dans la nuit ? oui non

3.3. Êtes-vous agité(e) pendant votre sommeil ? oui non

3.4. Êtes-vous fatigué(e) au réveil ? oui non

4. Mobilité - Contrôle des mouvements

4.1. Avez-vous des sensations de vertige (être attiré(e) en avant, en arrière, sur les côtés ou de tourner, ou bien sensation qu'autour de vous, le décor tourne ou bascule), lorsque vous passez de la position couchée à debout ou lorsque vous penchez la tête ? oui non

4.2. Avez-vous des mouvements brusques involontaires (« secousses ») ? oui non

4.3. Avez-vous des tremblements ? oui non

4.4. Avez-vous des secousses dans les jambes au moment de vous endormir ? oui non

4.5. Avez-vous des tressautements musculaires (visage, cuisses...) ? oui non

4.6. Vous tordez-vous souvent les chevilles, les doigts, les

genoux ? oui non

4.7. Avez-vous des craquements articulaires ? oui non

4.8. Avez-vous des blocages articulaires ? (dos, cou, membres, mâchoires...) oui non

4.9. Avez-vous des déboîtements articulaires ? (épaules, coudes, poignets, doigts, mâchoires...) oui non

4.10. Êtes-vous maladroit(e) (heurter l'encoignure ou accrocher les poignées des portes, les coins de meubles, lâcher les objets) ? oui non

4.11. Avez-vous des difficultés à lever les bras ? oui non

4.12. Avez-vous des difficultés à écrire ? oui non

4.13. Avez-vous des difficultés à rester debout ? oui non

4.14. Avez-vous des difficultés à rester assis ? oui non

4.15. Avez-vous des difficultés à vous lever ? oui non

4.16. Avez-vous des difficultés à marcher ? oui non

4.17. Avez-vous des difficultés à courir ? oui non

4.18. Faites-vous des chutes ? oui non

4.19. Avez-vous des difficultés à vous coiffer ? oui non

4.20. Avez-vous des difficultés à mettre vos vêtements ? oui non

4.21. Avez-vous des difficultés à couper du pain ? oui non

4.22. Avez-vous des difficultés à vous verser à boire ? oui non

4.23. Vos articulations sont-elles très mobiles (retournement du petit doigt, hyperextension des coudes et des genoux, mobilité excessives des épaules...) ? oui non

5. La peau

5.1. Est-elle fine, transparente (on voit bien les petites veines à

travers elle) ? oui non

5.2. Est-elle douce au touché (« peau de bébé », veloutée) ? oui non

5.3. Est-elle fragile (facilement écorchée, cicatrisant mal, siège de vergetures précoces –enfance- ou nombreuses, étirable au niveau du cou ou du visage) ? oui non

6. Les saignements

6.1. Avez-vous des ecchymoses (« bleus », « marques »)

facilement, au moindre choc ? oui non

6.2. Avez-vous des saignements de nez abondants et fréquents ? oui non

6.3. Saignez-vous des gencives lors du brossage des dents ? oui non

6.4. Les règles sont-elles abondantes ? oui non

6.5. Les plaies saignent-elles beaucoup et longtemps ? oui non

6.6. Les veines sont-elles fragiles lors des prises de sang avec constitution d'ecchymoses importantes ? (« signe de Miget ») ? oui non

7. Réactions aberrantes du système végétatif (« dysautonomie »)

7.1. Êtes-vous frileux(se) ? oui non

7.2. Avez-vous des sudations importantes (crises de sueur la nuit au niveau de la tête et du haut du corps, mains moites et sudation des pieds, des aisselles) ? oui non

7.3. Avez-vous des poussées de température, même en l'absence d'infection ? oui non

7.4. Avez-vous des « bouffées de chaleur » ? oui non

7.5. Avez-vous les pieds (les mains, le nez, les oreilles) froids ? oui non

7.6. Avez-vous des accélérations du pouls (palpitations) ? (au repos, le pouls peut-être à 40 ou à 50) oui non

7.7. Avez-vous une tension artérielle basse ? oui non

7.8. Avez-vous des étourdissements ou même de brèves pertes de connaissance si vous vous levez d'un siège ou d'un lit ? oui non

8. Tube digestif, abdomen

8.1. Allez-vous à la selle tous les jours ? oui non

Si non, tous les _____ jours.

8.2. Êtes-vous ballonné(e) ? oui non

8.3. Avalez-vous de travers ? oui non

8.4. Avez-vous du mal à avaler ? oui non

8.5. Avez-vous des remontées (reflux) acides depuis l'estomac ? oui non

8.6. Avez-vous des hernies (extériorisation d'un morceau d'intestin à travers la paroi du ventre) au niveau du ventre (autour de l'ombilic, en bas du ventre, juste au dessus de la cuisse) ? oui non

8.7. Avez-vous été opéré(e) au niveau du ventre ? oui non

9. La bouche et les dents

9.1. Avez-vous des douleurs au niveau des mâchoires ? oui non

9.2. Avez-vous des blocages ou des déboîtements des mâchoires ? oui non

9.3. Votre bouche est-elle sèche ? oui non

9.4. Vos gencives sont-elles douloureuses ? oui non

9.5. Vos dents se cassent-elles ? oui non

9.6. Vos dents bougent-elles ? oui non

9.7. Vos dents ont-elles poussé de façon désordonnée ? oui non

10. Vessie-Périnée

10.1. Pouvez-vous rester une journée sans avoir envie d'uriner ? oui non

10.2. Avez-vous des envies pressantes d'uriner, voire quelques fuites urinaires ? oui non

10.3. Avez-vous une « descente d'organes » (prolapsus) ? oui non

10.4. Avez-vous fait des infections urinaires ? oui non

11. Audition-Phonation-Olfaction

11.1. Êtes-vous gêné(e) par les bruits ? oui non

11.2. Avez-vous une oreille très fine (entendez-vous des « petits bruits » que d'autres n'entendent pas ? oui non

11.3. Avez-vous une oreille musicale ? oui non

11.4. Êtes-vous musicien(ne) ? oui non

11.5. Avez-vous des assourdissements (voix faible, extinction) de la voix ? oui non

11.6. Avez-vous des difficultés à entendre, surtout s'il ya du bruit ou des voix autour de vous ? « *Signe du brouhaha* » oui non

11.7. Chantez-vous bien ? oui non

11.8. Entendez-vous des bruits spontanés à l'intérieur de vos oreilles (acouphènes) ? oui non

11.9. Avez-vous un odorat très fin ? oui non

12. Vision

12.1. Êtes-vous myope ? oui non

12.2. Êtes-vous astigmatique ? oui non

12.3. Avez-vous une fatigabilité visuelle (lecture, écran) même avec vos lunettes ? oui non

12.4. Voyez-vous double ? oui non

12.5. Êtes-vous gêné(e) par la lumière ? oui non

12.6. Vos yeux sont-ils irrités ? oui non

13. Respiration, poumons, bronches

13.1. Faites vous ou avez-vous fait des bronchites ? oui non

13.2. Avez-vous des crises de « blocage » respiratoire ? oui non

13.3. Êtes-vous essoufflé(e) ? « *Signe de l'escalier* » oui non

14. Vie génitale, vie sexuelle, grossesses, accouchements

14. 1. Avez-vous des difficultés de sensations, lors des relations sexuelles ? oui non

14.2. Avez-vous fait des fausses couches ? oui non

14.3. Les symptômes ont-ils diminué lors des grossesses ? oui non

14.4. Les accouchements ont-ils été difficiles ? oui non

15. Fonctions cognitives et d'apprentissage, émotivité

15.1. Avez-vous des troubles de la mémoire ? oui non

15.2. Avez-vous des troubles de l'attention ? « *Signe du coq à l'âne* » oui non

15.3. Avez-vous des difficultés à vous concentrer ? oui non

15.4. Avez-vous un bon sens de l'orientation ? oui non

15.5. Êtes-vous émotif(ve) ? oui non

Commentaires libres

Annexe

Quelques signes simples, très significatifs

Signe de l'escalier :

Essoufflement par manque de contrôle respiratoire = mauvais fonctionnement des mécanorécepteurs des membres inférieurs.

oui non

Signe de Miget :

Ecchymose importante au pli du coude lors d'une prise de sang ; décrit dans la thèse d'Alexandre Miget (Paris, 1933) dans laquelle il a, pour la première fois, associé Ehlers et Danlos pour dénommer cette maladie.

oui non

Signe de Gorlin :

Possibilité de toucher le bout de son nez avec l'extrémité de la langue, indiquant l'absence ou l'étirabilité du frein de langue.

oui non

Signe du brouhaha :

Difficulté à entendre ce que dit un interlocuteur lorsque plusieurs personnes parlent à côté ou dans un environnement bruyant.

oui non

Signe du coq à l'âne :

Passer facilement d'un sujet à un autre.

oui non

Signe de l'étiquette : couper les étiquettes des vêtements (chemisiers, corsages, polos...) qui irritent une peau hyperesthésique)

oui non

Annexe 2.5. Échelle clinique somato-sensorielle EC SS-62

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

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

REPÉRAGE DU SYNDROME D'EHLERS-DANLOS HYPERMOBILE PAR LES MÉDECINS DE SOINS PRIMAIRES : Une revue de la littérature

La prise en charge des maladies rares en France est une priorité de santé publique reposant sur les médecins généralistes qui constituent les pivots de la coordination des soins. Les syndromes d'Ehlers-Danlos sont des maladies rares héréditaires du tissu conjonctif dont la forme hypermobile, la plus fréquente, ne dispose à l'heure actuelle d'aucun test génétique. Son diagnostic repose exclusivement sur la clinique mais la méconnaissance de ce syndrome par le corps médical est à l'origine d'une errance diagnostique longue. A travers une revue semi-systématique de la littérature, ce travail a pour objectif d'apporter aux médecins de soins primaires les clés diagnostiques et thérapeutiques du syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile afin d'essayer de réduire l'errance diagnostique et améliorer la prise en charge des patients.

Mots-clés : Syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile, Maladie rare, Soins primaires, Médecin généraliste

DETECTION OF EHLERS-DANLOS SYNDROME HYPERMOBILE TYPE BY PRIMARY CARE PHYSICIANS : A literature review

In France, management of rare diseases is a public health priority with the general practitioners being at the core of the healthcare coordination. Ehlers-Danlos syndromes are rare genetic diseases of the connective tissue. The hypermobile type which is the most common does not have a reliable genetic etiology to test for yet. Furthermore, as this syndrome is mostly unknown for the health care professionals, the diagnosis can be delayed. This review aims to give diagnostic and therapeutic keys to primary care physicians in order to reduce diagnostic wavering and improve patients quality of life.

Keywords : Ehlers-Danlos syndrome hypermobile type, Rare diseases, Primary care, General practitioner

