



**HAL**  
open science

## Syndrome d'Ehlers Danlos : état des lieux des connaissances et perspectives de recherche

Vincent Le Bellec

► **To cite this version:**

Vincent Le Bellec. Syndrome d'Ehlers Danlos : état des lieux des connaissances et perspectives de recherche. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02147439

**HAL Id: dumas-02147439**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02147439v1>**

Submitted on 4 Jun 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1**  
*sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

Thèse en vue du  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée par  
**Vincent LE BELLEC**

---

**Syndrome d'Ehlers  
Danlos : Etat des  
lieux des  
connaissances et  
perspectives de  
recherche**

**Thèse soutenue à Rennes**  
**Le 26 novembre 2018**

Devant le jury composé de :

**Lydie SPARFEL**  
Professeur, Université Rennes 1,  
*Président du jury*

**Eric LE FERREC**  
Maître de conférence, Université Rennes 1,  
*Directeur de thèse*

**Nicole DOLLO**  
Docteur en pharmacie, Pharmacie DOLLO-  
EVEN  
*Juge*

**Anne LECUYER**  
Docteur en pharmacie, Pharmacie DOLLO-  
EVEN  
*Juge*

**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1**  
*sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

Thèse en vue du  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée par  
**Vincent LE BELLEC**

---

**Syndrome d'Ehlers  
Danlos : Etat des  
lieux des  
connaissances et  
perspectives de  
recherche**

**Thèse soutenue à Rennes**  
**Le 26 novembre 2018**

Devant le jury composé de :

**Lydie SPARFEL**  
Professeur, Université Rennes 1,  
*Président du jury*

**Eric LE FERREC**  
Maitre de conférence, Université Rennes 1,  
*Directeur de thèse*

**Nicole DOLLO**  
Docteur en pharmacie, Pharmacie DOLLO-  
EVEN  
*Juge*

**Anne LECUYER**  
Docteur en pharmacie, Pharmacie DOLLO-  
EVEN  
*Juge*

# Liste des enseignants-chercheurs ; Année 2018-2019

## Professeurs

BOUSTIE Joël  
BURGOT Gwenola  
DONNIO Pierre-Yves  
FAILI Ahmad  
FARDEL Olivier  
FELDEN Brice  
GAMBAROTA Giulio  
GOUGEON Anne  
LAGENTE Vincent  
LE CORRE Pascal  
LORANT (BOICHOT) Elisabeth  
MOREL Isabelle  
SERGENT Odile  
SPARFEL-BERLIVET Lydie  
TOMASI Sophie  
URIAC Philippe  
VAN DE WEGHE Pierre  
VERNHET Laurent

## Professeurs associés

BUREAU Loïc  
DAVOUST Noëlle

## Professeurs émérites

CILLARD Josiane  
GUILLOUZO André

## Assistants hospitalo-universitaires

BACLE Astrid  
BOUVRY Christelle

## ATER

PALAZZO Claudio  
VICTONI Tatiana

## Maîtres de conférences

ABASQ-PAOFAL Marie-Laurence  
ANINAT Caroline  
AUGAGNEUR Yoann  
BEGRICHE Karima  
BOUSARGHIN Latifa  
BRANDHONNEUR Nolwenn  
BRUYERE Arnaud  
BUNETEL Laurence  
CHOLLET-KRUGLER Marylène  
COLLIN Xavier  
CORBEL Jean-Charles  
DAVID Michèle  
DION Sarah  
DOLLO Gilles  
GICQUEL Thomas  
GILOT David  
GOUAULT Nicolas  
HITTI Eric  
JEAN Mickaël  
JOANNES Audrey  
LECUREUR Valérie  
LE FERREC Eric  
LE GALL-DAVID Sandrine  
LE PABIC Hélène  
LEGOUIN-GARGADENNEC Béatrice  
LOHEZIC-LE DEVEHAT Françoise  
MARTIN-CHOULY Corinne  
MINET Jacques  
NOURY Fanny  
PINEL Marie-Laure  
PODECHARD Normand  
POTIN Sophie  
RENAULT Jacques  
ROUILLON Astrid

# Table des matières

Liste des enseignants-chercheurs ; Année 2018-2019 .....	3
Serment de Galien .....	6
Remerciements .....	7
Table des abréviations .....	8
I) Introduction .....	9
II) Rappels physiopathologiques .....	10
A) Tissus conjonctifs .....	10
B) Fibres de collagène.....	11
C) Principales maladies du tissu conjonctif .....	14
III) SED : Etat des lieux des connaissances .....	15
A) Historique.....	15
B) Les différents types de SED.....	16
C) Signes cliniques .....	18
1) Signes cliniques généraux présents dans la majorité des cas ..	18
2) Signes cliniques éventuellement rencontrés dans le SED.....	19
D) Diagnostic général .....	20
1) Diagnostic général : consultation type .....	20
2) Diagnostics différentiels.....	22
IV) La prise en charge actuelle .....	34
A) Les médicaments.....	36
1) La douleur.....	36
2) La dystonie .....	40
3) La fatigue .....	41
4) Les carences.....	41
5) La dyspnée.....	42
B) L'orthopédie.....	43
C) Les prises en charges associées.....	48
1) La kinésithérapie.....	48
2) Les autres prises en charges associées .....	49
D) La prise en charge par sécurité sociale .....	50
E) La prise en charge de situations particulières.....	51
F) Les traitements à risque.....	53

V) Conclusion/perspectives : entretien avec des patients et conseils pratiques à l'officine .....	54
Table des illustrations.....	62
Références bibliographiques.....	63

## Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
  
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
  
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## Remerciements

A **Mr Le Ferrec** pour son soutien et sa disponibilité.

A **Mme Sparfel** pour avoir accepté de présider mon jury.

A **Nicole** et **Anne** pour leur présence en tant que membres du jury.

A **Mme Brissot** et **Mr Baron** pour leurs conseils.

A toute l'équipe de la pharmacie Dollo-Even.

Je tiens à remercier mes parents ainsi que ma soeur pour leur soutien tout au long de mes années d'études. Une pensée plus particulière pour ma mère qui s'est investie et qui a toujours été présente durant mes études de pharmacie (lui rappelant de bons souvenirs,...).

J'ai également une pensée pour mes amis qui m'ont accompagnés durant mon parcours en pharmacie.

Je remercie Marion pour sa présence et son soutien.



## Table des abréviations

ALD : Affection de longue durée

COL : Collagène

HAG : Hypermobilité articulaire généralisée

NGS : Séquençage nouvelle génération

SED : Syndrome d'Ehlers Danlos

TM : Ticket modérateur

## I) Introduction

Le syndrome d'EHlers DANLOS (SED) est un groupe de maladies génétiques, héréditaires, systémiques liées à une anomalie du tissu conjonctif. Le tissu conjonctif est le tissu de soutien de l'organisme dont le collagène est un constituant important. Il existe différents types de SED qui sont liés le plus souvent à des anomalies structurales du collagène. Les mécanismes et les causes des SED ne sont pas tous parfaitement connus.

Les principaux signes cliniques du SED sont des douleurs importantes, une hyperlaxité, une hyper-élasticité de la peau, une fatigue chronique, des troubles de la proprioception et une peau très fragile.

Le SED touche autant les hommes que les femmes. C'est un syndrome rare, d'incidence inconnue car le problème reste la difficulté de diagnostic. Peu connue des médecins, il n'existe pas de diagnostic certain. Il y aurait entre 1/5000 et 1/20000 personnes touchées.

Le SED est handicapant et peut toucher toute une famille. Il n'existe aucun traitement curatif mais nous pouvons aujourd'hui améliorer la vie de ces patients.

L'objectif de ce travail est de faire découvrir le SED, mettre à jour les connaissances avec notamment des fiches résumées de la nouvelle classification et observer l'évolution de la prise en charge.

## II) Rappels physiopathologiques

Le corps humain est composé de 4 types de tissus différents : le tissu nerveux, le tissu musculaire, le tissu conjonctif et le tissu épithélial. Dans le cas du syndrome d'Ehlers Danlos (SED), c'est le tissu conjonctif qui est touché. Le tissu conjonctif regroupe les tissus lâches, cartilagineux, adipeux et osseux (1).

### A) Tissus conjonctifs

Les tissus conjonctifs sont constitués de cellules non jointives mais communicantes (sauf dans le cartilage), d'une matrice extracellulaire plus ou moins abondante, plus ou moins rigide, plus ou moins minéralisée. Les tissus lâches, osseux et adipeux sont vascularisés, ce qui n'est pas le cas des tissus cartilagineux. Ces derniers ne sont pas innervés à l'inverse des tissus lâches, osseux et adipeux. La matrice extracellulaire est constituée de protéines fibreuses comme : le collagène, l'élastine, la laminine, de la fibronectine et de substance fondamentale. La substance fondamentale est un gel amorphe riche en eau, en protéoglycanes et en glycosaminoglycanes. Les tissus conjonctifs sont ubiquitaires et présents notamment dans les muscles, les os, la peau, les poumons et dans différents organes... Ils ont des rôles variés comme un rôle de soutien du corps, de protection et d'isolation des organes. Ils vont assurer les échanges et la nutrition des tissus. Les tissus conjonctifs sont également des acteurs de la défense contre les agressions pathogènes et sont le siège de la réaction inflammatoire. Les tissus conjonctifs sont constitués de cellules spécifiques, qui vont élaborer la matrice extracellulaire, de fibres conjonctives (fibres de collagène, fibres élastiques), de la substance fondamentale et de cellules non spécifiques notamment les macrophages, leucocytes et mastocytes (Figure 1).

<b>Cellules</b>	Cellules fixes	Fibroblastes/fibrocytes
		Chondroblastes/chondrocytes
		Ostéoblastes/ostéocytes
		Adipocytes
	Cellules mobiles	Histiocytes/macrophages
		Mastocytes
		Leucocytes : granulocytes, monocytes, lymphocytes, plasmocytes
<b>Substance extracellulaire = Matrice extracellulaire</b>	Fibres	Collagène
		Réticuline Elastique
	Substance fondamentale amorphe	Glycosaminoglycanes
		Protéoglycanes
		Glycoprotéines
	Liquide tissulaire	

Figure 1 : Tableau des différentes cellules rencontrées dans le tissu conjonctif (2)

## B) Fibres de collagène

La matrice extracellulaire est composée d'un grand nombre de molécules. Ces molécules peuvent être regroupés en quatre grands types : les protéines fibreuses (comme le collagène et l'élastine), les glycoprotéines moins volumineuses (fibronectine, laminine, téna-scine), les protéoglycanes et les glycosaminoglycanes (l'acide hyaluronique, les chondroïtines sulfates, les dermatanes sulfates, les héparanes sulfates, les kératanes sulfates).

Dans le SED, il est surtout question du collagène. Le collagène est une famille de protéines fibreuses présentes le plus souvent sous forme fibrillaire dans la matrice extracellulaire. Ce sont les protéines les plus abondantes du corps humain. Les fibres de collagène sont très résistantes à la traction, souples mais non élastiques. Elles se trouvent dans les os, les tendons, le derme, les capsules et aussi dans le cartilage. Elles sont sécrétées par les cellules du tissu conjonctif.

Les types de collagène les plus répandus forment des fibres qui résultent de la polymérisation dans l'espace extracellulaire de molécules élémentaires de tropocollagène. Le tropocollagène est une molécule rectiligne formée de 3 chaînes polypeptidiques alphas d'acides aminés portant des sucres (glucose, galactose). Il existe plus d'une vingtaine de chaînes différentes dont chacune comprend un peu plus de 1000 acides aminés. Le tropocollagène renferme 1/3 de glycine qui donne à la chaîne polypeptidique une structure en hélice régulière avec 3 acides aminés par tour (Figure 2). Le deuxième tiers est représenté par la proline, l'hydroxyproline et l'alanine (Etape 1). Enfin le dernier tiers comprend tous les autres acides aminés à l'exception du tryptophane et de la cystéine (pour le collagène type 1). L'hydroxyproline intervient dans l'assemblage des chaînes entre-elles ainsi que dans la fixation des radicaux sucrés (glucose, galactose).

### **Synthèse et dégradation du collagène :**

Le réticulum granuleux des cellules spécifiques comme les fibroblastes est le lieu de la biosynthèse du tropocollagène. Aux 2 extrémités, les segments peptidiques irréguliers sont des précurseurs protéiques aussi appelés des propeptides. Ces propeptides interviennent dans l'assemblage des chaînes du tropocollagène (Etape 2). Au cours du transport vers l'appareil de Golgi se produit l'hydroxylation de la proline et de la lysine. Au niveau intracellulaire, la proline oxydase nécessite la présence d'oxygène et de Vitamine C. Dans l'appareil de Golgi, quelques radicaux sucrés (galactosyl et glycosyl-galactosyl) se greffent sur l'hydroxylysine. Ensuite les chaînes s'assemblent en une triple hélice : le pro-tropocollagène (Etape 3). Cela se passe dans les vésicules intracytoplasmiques. A ce stade les propeptides des extrémités des chaînes

s'opposent à une polymérisation intracellulaire du pro-tropocollagène. Lors de la sortie de la cellule par exocytose, dans le milieu extracellulaire la procollagène oxydase coupe les peptides terminaux ce qui va entraîner la polymérisation des molécules de procollagènes natives. On obtiendra le collagène (Etape 4).

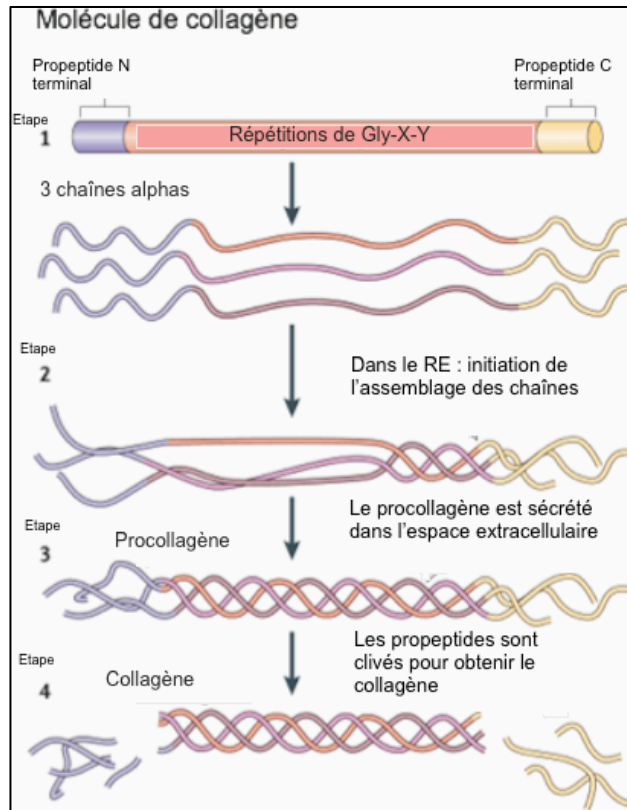


Figure 2 : La synthèse du collagène (1)

Après la puberté (fin de la phase de croissance), la synthèse des collagènes des différents tissus de l'organisme est faible impliquant une vitesse de renouvellement lente. Il existe cependant certaines situations où cette synthèse peut être réactivée ou accélérée comme la cicatrisation, l'inflammation, la fibrose... Sa synthèse dépend de cellules spécifiques en fonction des types de tissus concernés (fibroblaste pour le tissu conjonctif lâche, l'ostéocyte pour l'os, les chondrocytes pour le cartilage,...).

La dégradation du collagène dépend de différentes protéases produites par les différents types cellulaires présents dans les tissus. Ainsi, les métalloprotéinases (3) (ou MMP pour matrice metallo proteinases) qui sont des endopeptidases à zinc, sont connues pour leur implications dans le remodelage de la matrice extracellulaire et en particulier pour leur capacité à dégrader le collagène (par exemple la MMP2 et 9 dégrade le collagène de type IV et/ou VI). Nous retrouvons les différentes métalloprotéinase sur la figure 3.

Type	Common Name	Chromosomal Location	Substrate	
Collagenases	MMP-1	Collagenase-1	11q <sub>22.2-22.3</sub>	Collagen (I,II,III,VII,VIII,X),Casein,Perlecan,Entactin,Laminin,Pro-MMP-1,2,9 & Serpins
	MMP-8	Collagenase-2	11q <sub>22.2-22.3</sub>	Collagen (I-III,V,VII,VIII,X), Gelatin,Aggrecan,Fibronectin.
	(Neutrophil Collagenases)			
Gelatinases	MMP-13	Collagenase-3	11q <sub>22.2-22.3</sub>	Collagen(IV,IX,X,XIV),Gelatin,Plasminogen,Aggrecan,Perlecan ,Fibronectin
	MMP-18	Collagenase-4	Not in humans	Type I Collagen
Stromelysins	MMP-2	Gelatinase A	16q13	Gelatin, Collagen(IV-VI,X), Elastin, Fibronectin
	MMP-9	Gelatinase B	20q <sub>11.2-13.1</sub>	Gelatin,Collagens(IV,V,VII,X,XIV),Elastin, Fibrillin&Osteonectin
Stromelysin like MMPs	MMP-3	Stromelysin-1	11q <sub>22.2-22.3</sub>	Laminin,Aggrecan,Gelatin,Fibronectin
	MMP-10	Stromelysin-2	11q <sub>22.2-22.3</sub>	Collagens(III-V),Gelatin,Casein,Aggrecan, Elastin,MMP-1,8
Matrilysins	MMP-11	Stromelysin-3	22q 11.2	Fibronectin ,Laminin,Aggrecan,Gelatin
	MMP-12	Metalloelastase	11q <sub>22.2-22.3</sub>	Elastin,Gelatin,CollagenI,IV,Fibronectin, Laminin,Vitronectin, Proteoglycan
Membrane type MMPs	MMP-7	Matrilysin	11q <sub>22.2-22.3</sub>	Collagen(IV-X), Fibronectin, Laminin, Gelatin, Aggrecan,Pro-MMP-9
	MMP-26	Matrilysin-2	11q 22.2	Gelatin,Collagen IV,Pro-MMP-9
Other MMPs	MMP-14	MT-1 MMP	14q 12.2	Collagen(I,II,III),Gelatin,Fibronectin,LamininAggrecan,Tenascin.
	MMP-15	MT-2 MMP	16q 12.2	Fibronectin,Laminin,Aggrecan,Perlecan.
	MMP-16	MT-3 MMP	8q 21	Collagen III,Gelatin,Casein
	MMP-17	MT-4 MMP	12q24	Fibrinogen,TNF Precursor
	MMP-24	MT-5 MMP	20q 11.2	Proteoglycans
	MMP-25	MT-6 MMP	16p13.3	Collagen IV, Gelatin,Fibronectin,Fibrin
Other MMPs	MMP-19	-	12q14	Type I Collagen
	MMP-20	Enamelysin	11q22	Amelogenin,Aggrecan
	MMP-21	XMMP(Xenopus)	-	Gelatin
	MMP-22	CMMP(Chicken)	11q24	-
	MMP-23	Cysteine array	1p36.3	Gelatin
	MMP-27	-	11q24	-
	MMP-28	epilysin	17q11.2	Casein

Figure 3 : Classification des métalloprotéinases, leur localisation chromosomique et leur substrat (3)

Classes	Type	Genes encoding proteins typical of collagen composition	Description
Fibrillar	I	<i>COL1A1</i> and <i>COL1A2</i>	Quarter-stagger packed fibrils that are primarily found in fibrous stromal matrices, such as skin, bone, tendons and ligaments
	II	<i>COL2A1</i>	
	III	<i>COL3A1</i>	
	V	<i>COL5A1</i> , <i>COL5A2</i> and <i>COL5A3</i>	
	XI	<i>COL11A1</i> , <i>COL11A2</i> and <i>COL11A3</i>	
	XXIV	<i>COL24A1</i>	
FACIT	IX	<i>COL9A1</i> , <i>COL9A2</i> and <i>COL9A3</i>	Fibril-associated molecular bridges that are associated with type I (XII, XVI, XIX, XXI) and type II (IX, XVI, XIX) collagen fibrils
	XII	<i>COL12A1</i>	
	XIV	<i>COL14A1</i>	
	XVI	<i>COL16A1</i>	
	XIX	<i>COL19A1</i>	
	XX	<i>COL20A1</i>	
	XXI	<i>COL21A1</i>	
Basement membrane	IV	<i>COL4A1</i> , <i>COL4A2</i> , <i>COL4A3</i> , <i>COL4A4</i> , <i>COL4A5</i> and <i>COL4A6</i>	Network structure comprised of laminins and basement membrane proteins
	VII	<i>COL7A13</i>	
Long chain	VII	<i>COL7A13</i>	Anchoring fibrils that are associated with the basement membrane
Filamentous	VI	<i>COL6A1</i> , <i>COL6A2</i> , <i>COL6A3</i> , <i>COL6A5</i> and <i>COL6A6</i>	Beaded microfibrils
Short chain	VIII	<i>COL8A1</i>	Hexagonal lattice structure
	X	<i>COL10A1</i>	These collagens both regulate, and are regulated by, hypertrophy in cartilage
Multiplexins	XV	<i>COL15A1</i>	Multiple triple helix domains with interruptions containing chondroitin sulphate and heparin sulphate glycosaminoglycans
	XVIII	<i>COL18A1</i>	
MACIT (transmembrane domain)	XIII	<i>COL13A1</i>	Cell surface molecules with extracellular, membrane-spanning and intracellular domains
	XVII	<i>COL17A1</i>	
	XXIII	<i>COL23A1</i>	

Figure 4 : Les différents types de collagène (1)

**Classification :**

Il existe 28 types de collagène différents numérotés en chiffres romains. Les différents types de collagènes sont caractérisés par la complexité et la variété de leur structure (figure 4).

Dans le SED, différentes mutations des gènes codant les collagènes peuvent intervenir. Il y aura donc différents niveaux d'impact sur la quantité et/ou la qualité du collagène synthétisé. C'est pourquoi la classification est difficile et toujours d'actualité.

## C) Principales maladies du tissu conjonctif

Faisant partie intégrante de l'organisme, le tissu conjonctif est impliqué dans plus de 200 maladies connues.

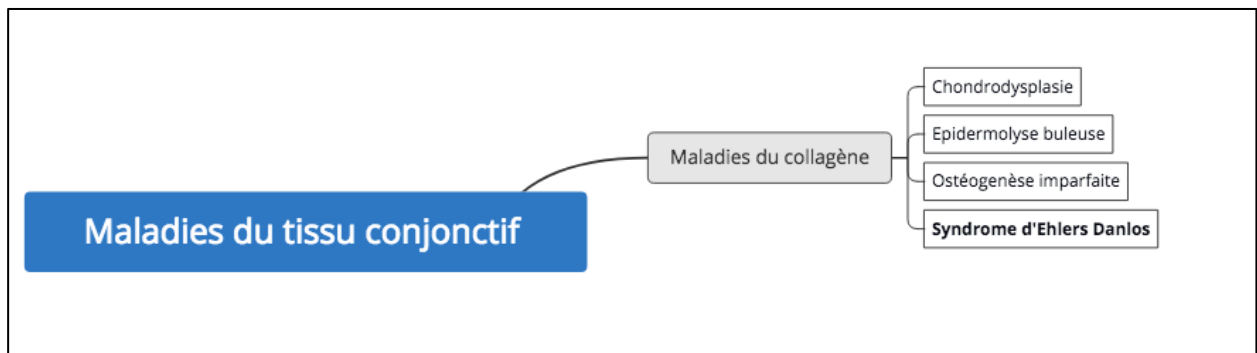


Figure 5 : Les principales maladies du collagène

Il existe de nombreuses pathologies associées aux tissus conjonctifs (figure 5). Classiquement, elles sont classées en deux grandes catégories. La première catégorie concerne les maladies du tissu conjonctif caractérisées par une inflammation de nature auto-immune comme l'arthrite rhumatoïde, la sclérodermie, le lupus érythémateux, la vascularite... La seconde catégorie concerne les maladies d'origine génétique touchant l'un des constituants du tissu conjonctif et conduisant à un dysfonctionnement et une désorganisation du tissu. C'est le cas de l'ostéogenèse imparfaite (fragilité osseuse ou maladie des os de verres). L'ostéogenèse imparfaite est une maladie génétique caractérisée par des os fragiles et de nombreuses fractures. Elle est liée à une anomalie du collagène type I. Il existe un risque de confusion avec le SED. C'est aussi le cas du syndrome de Marfan (maladie systémique à manifestations cardiovasculaires, musculo-squelettiques, ophtalmiques et pulmonaires), de la chondrodysplasie (maladie liée à une mutation du collagène type II. Elle est marquée par un cartilage anormal et une malformation des os.). Dans les maladies d'origine génétique, il y a également l'épidermolyse bulleuse (fragilité épidermique) et enfin le syndrome d'Ehlers Danlos qui est le sujet de ce travail. Le SED, lui peut être caractérisé par une hyperlaxité de la peau,

des articulations, une peau et des vaisseaux fragiles. Au SED peut correspondre différentes mutations pour différents collagènes. Le plus souvent, il s'agit d'une anomalie du collagène mais il peut également y avoir des anomalies de protéines matricielles non collagéniques comme la Ténascine X.

### III) SED : Etat des lieux des connaissances

#### A) Historique

La première description du SED a été faite en 1892 par Alexandre Nicolaïev Tschernogobow (figure 6), un dermatologue Russe à Moscou. Il décrit des luxations fréquentes, une peau fragile, étirable, beaucoup de cicatrices et une hypermobilité articulaire. Il attribue ces lésions à une atteinte du tissu conjonctif. Puis en 1900 à Copenhague le dermatologue danois Lauritz Edvard Ehlers (figure 7) fait part d'un nouveau cas. Il a observé des hémorragies, une peau étirable (cutis laxa), une hypermobilité articulaire chez un jeune étudiant en droit de 21 ans. Huit ans après à Paris c'est un médecin français, Mr Henri-Alexandre Danlos (figure 8) qui a présenté un cas d'hypermobilité articulaire avec une hyperétirabilité de la peau. Dans ces 2 descriptions, les médecins ont noté une peau fragile, hémorragique, étirable et une hypermobilité articulaire. Mais ces 2 éléments ne suffisent pas à diagnostiquer un SED et leur absence ne permet pas d'éliminer un SED non plus. Ce qui montre la difficulté de diagnostic que pose ce syndrome. Puis c'est une thèse de médecine par Achille Miget en 1933 qui a marqué l'histoire du SED en regroupant les découvertes d'Ehlers et Danlos et en y associant les deux noms. Par la suite, c'est l'essor de la rhumatologie et de la génétique a entraîné des progrès dans le diagnostic du SED (4).



Figure 6 : Alexandre Nicolaïev Tschernogobow



Figure 7 : Lauritz Edvard Ehlers

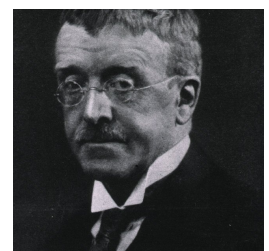


Figure 8 : Henry-Alexandre Danlos



## B) Les différents types de SED

Les SED constituent d'un point de vue clinique ou génétique un groupe hétérogène de maladies du tissu conjonctif. Cela explique les différentes classifications suivant les évolutions. Les différents SED au fil du temps sont résumés dans le tableau suivant :

	1 <sup>ère</sup> classification de 1967	2 <sup>ème</sup> classification de 1969	3 <sup>ème</sup> classification de 1988	4 <sup>ème</sup> classification de 1997
<b>Type</b>	Classique			
	Varicose			
	Artériel	Type IV : Eccchymotique	Type IV : Artério- eccchymotique	Type IV : Vasculaire
		Type I : Gravis	Type I : Gravis	Type I/II : Classique
		Type II : Mitis	Type II : Mitis	
		Type III : Hypermobile	Type III : Hypermobile	Type III : Hypermobile
		Type V : X- linked	Type V : SED lié à l'X	
			Type VI : Oculo- scoliotique	Type VI : Cyphoscoliotique
			Type VII A et B : Arthrochalasie multiple congénitale	Type VII A et B : Arthrochalasique
			Type VII C : Dermatopraxie	Type VII C : Dermatopraxie
			Type VIII : Périodontal	
			Type X : Déficit en fibronectine	

Figure 9 : Tableau représentant les premières classifications du SED (4)

La **première classification** fut celle de Barrabas en 1967, à partir de 27 patients, elle décrivait 3 types de SED : classique, varicose et artériel. La **deuxième classification** par Beighton en 1969 proposait cinq formes de SED. Suite à l'observation de 100 patients, après l'évaluation clinique les sous types sont : type Gravis, type Mitis, type Hypermobile, type Ecchymotique correspondant au type artériel de Barrabas et le type X-linked. La **troisième classification** a été réalisée à Berlin en 1988 basée sur les découvertes cliniques et la transmission génétique, qui comportait 11 types numérotés de 1 à 11 en chiffres romains. L'objectif était de corréler la clinique et la génétique. L'interprétation des signes cliniques restait tout de même subjective (5). Ensuite, se fut la classification de Villefranche (**quatrième classification**) en 1997 suite aux progrès apparurent sur les plans biochimiques et moléculaires. Cette classification a longtemps été la référence pour le diagnostic. Elle décrivait 6 types de SED. En pratique,

seulement les formes de types classique, hypermobile et vasculaire étaient employées. La description se faisait avec un ensemble de critères majeurs qui avaient une spécificité diagnostique élevée et de critères mineurs avec une spécificité moindre.

Mais avec la description de nouveaux sous types de SED et les progrès des techniques de séquençage (NGS = séquençage nouvelle génération), des mutations dans de nouveaux gènes pas forcément impliqués dans la structure du collagène ont été identifiées. La classification a due être revisitée. C'est la classification de New York (**cinquième classification**), qui reste provisoire car très critiquée. En effet des symptômes sont oubliés ou relégués au rang de comorbidités et l'hypermobilité articulaire est placée au centre du diagnostic alors qu'elle peut être observée dans d'autres pathologies. Les troubles de la proprioception comme les troubles affectifs et cognitifs très présents dans le SED sont par ailleurs peu abordés.

Une nouvelle classification en septembre 2018 à Gant en Belgique devrait donc voir le jour.

In fine depuis 2017, la classification internationale des SED constituée par un groupe de 90 experts définit 13 sous-types : (6) (7) (Figure 10)

	SED : sous type clinique	Abréviation	IP		Protéine
1	<b>SED classique</b>	SEDC	AD	Principal : COL5A1, COL5A1 Rare : COL1A1	Collagène type V Collagène type I
2	<b>SED type classique</b>	SEDcl	AR	TNXB	Tenascine XB
3	<b>Cardio-valvulaire</b>	SEDCv	AR	COL1A2 (Mutations bialléliques conduisant à COL1A2 NMD et absence de chaînes collagène pro alpha2)	Collagène type I
4	<b>SED Vasculaire</b>	SEdv	AD	Principal : COL3A1 Rare : COL1A1	Collagène type III Collagène type I
5	<b>SED Hypermobile</b>	EDSh	AD	Inconnu	Inconnu
6	<b>SED Arthrochalasique</b>	SEDa	AD	COL1A1, COL1A2	
7	<b>SED Dermatospraxis</b>	SED	AD	ADAMTS2	ADAMTS-2
8	<b>SED Cypho-scoliotique</b>	SED	AD	PLOD1 FKBP14	LH1 FKBP22
9	<b>Syndrome Cornée Fragile</b>	BCS	AR	ZNF469 PRDM5	ZNF469 PRDM5
10	<b>SED Spondylodisplasique</b>	SEDsp	AR	B4GALT7 B3GALT6 SLC39A13	β4GalT7 β3GalT6 ZIP13
11	<b>SED Musculo contractural</b>	SEDmc	AR	CHST14 DES	D4ST1 DSE
12	<b>SED Myopathique</b>	SEDm	AD ou AR	COL12A1	Collagène type XII
13	<b>SED Parodontal</b>	SEDp	AD	C1R C1S	C1r C1s

Figure 10 : Résumé de la classification actuelle du SED (6)

## C) Signes cliniques

### 1) Signes cliniques généraux présents dans la majorité des cas

Les signes conduisant au diagnostic sont nombreux et apparaissent plus ou moins tôt selon l'individu. En premier lieu, il y a les douleurs, articulaires et/ou périarticulaires, musculaires, génitales, abdominales, thoraciques, crâniennes (migraines) diffuses rebelles chroniques avec des crises intenses. La principale source de handicap reste la fatigue souvent intense et permanente.

Le patient présentant des troubles proprioceptifs du contrôle de la motricité, va être victime de heurts d'objets, de maladresses, de pseudo entorses, de luxations ou de subluxations articulaires. Il y a présence de dystonie ou de difficultés à déclencher les contractions musculaires, ce qui entraîne aussi des difficultés du contrôle des muscles respiratoires. Les patients peuvent présenter des rétractions de la nappe musculaire postérieure des membres inférieurs (fléchisseurs des genoux, triceps, muscles plantaires). Une autre grande caractéristique du SED est l'hypermobilité articulaire. Elle peut être localisée au niveau de l'épaule ou des mains ou plus diffuse. Cette hypermobilité peut diminuer avec l'avance en âge et varie selon le degré de douleurs articulaires et de tensions musculaires. Elle peut être compatible avec de belles performances sportives notamment l'hyperlaxité pour la gymnastique.

Le test utilisé pour mesurer l'hypermobilité articulaire est celui de Beighton (sur 9 points) (figure 11). Il est très populaire chez les rhumatologues et généticiens mais imparfait, il est responsable de faux négatifs et de faux positifs. Les valeurs proposées (4/9, 5/9) pour retenir sa positivité sont aléatoires et très discutables. D'ailleurs au colloque international du SED du 27 mars 2018 orchestré par le professeur Hamonet, il en a été question.

<b>SCORE DE BEIGHTON</b>	
<b>Dorsiflexion passive du 5<sup>ème</sup> doigt &gt; 90°</b>	0 à 2
<b>Flexion passive du pouce sur l'avant-bras</b>	0 à 2
<b>Récurvatum coude &gt; 10°</b>	0 à 2
<b>Récurvatum genou &gt; 10°</b>	0 à 2
<b>Flexion du tronc</b> <b>Mains à plat</b>	0 ou 1

Figure 11 : Score de Beighton mesurant l'hypermobilité articulaire (8)

Si on doit décrire la peau des patients SED, on remarque une fragilité et une transparence. Leur peau est souvent douce et veloutée, cicatrisant mal. Elle est souvent siège de vergetures précoces pouvant être très importantes. Les patients décrivent de fréquentes décharges électriques ainsi que des troubles vasomoteurs au niveau des extrémités (notamment des pieds froids simulant une maladie de Raynaud). L'étirabilité impressionnante de la peau chez beaucoup de patients SED est la première chose qu'ils décrivent (Figure 12). C'est une image marquante mais qui n'a cependant pas de valeur diagnostique.



Figure 12 : Photo d'une peau étirable (4)

## 2) Signes cliniques éventuellement rencontrés dans le SED

Pour d'autres patients, s'ajouteront des syndromes hémorragiques type : ecchymoses, épistaxis, gingivorragies, ménométrorragies. Par ailleurs, le SED semble exacerber les 5 sens, que ce soit l'ouïe, l'odeur, le toucher, l'audition et la vue. Ces mécanismes ne sont pas clairement définis, mais le port de lunettes semble plus fréquent chez les patients SED que dans la population générale. Des troubles digestifs (reflux, ballonnements, ralentissement du transit intestinal, fausses routes, dysphagie) sont souvent signalés. Le patient est souvent victime de problèmes respiratoires : de dyspnées, de bronchites et d'autres affections des voies aériennes supérieures. Dysphonies, fausses routes et RGO peuvent s'ajouter au tableau. Les signes cliniques sont résumés dans la figure 13.

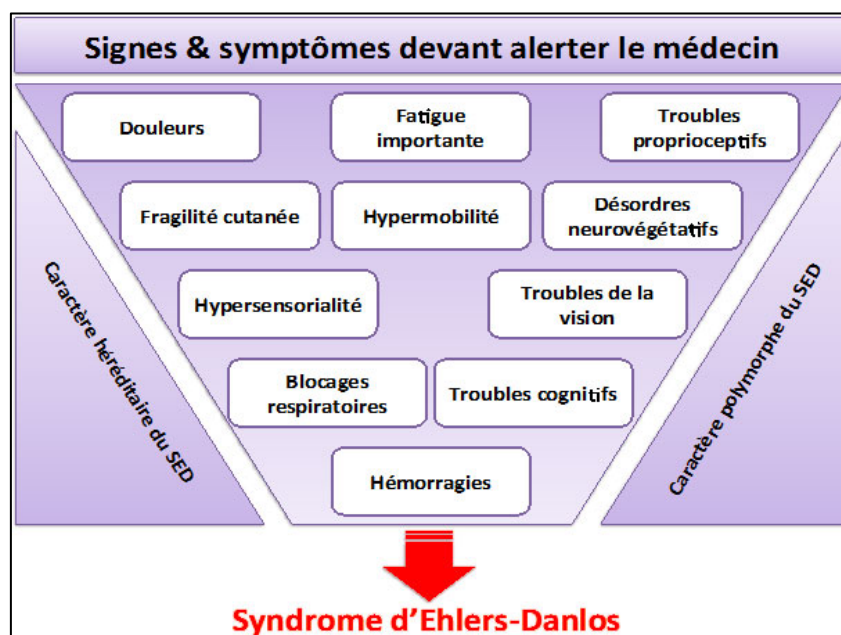


Figure 13 : Signes cliniques pouvant faire penser à un SED

## D) Diagnostic général

### 1) Diagnostic général : consultation type

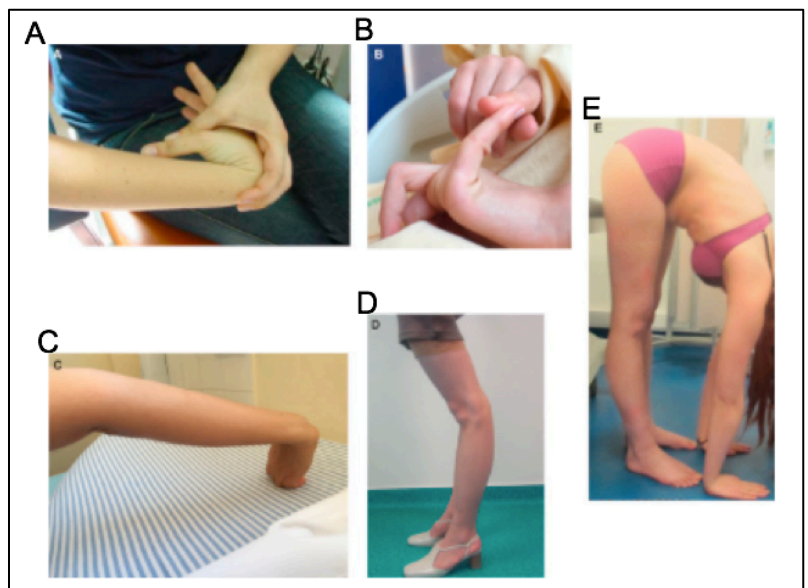
La difficulté dans ce type de pathologies réside dans les multitudes de symptômes. L'écoute du patient est primordiale. Les durées de consultations pour le SED sont donc longues au vu du nombre de questions nécessaires à poser au patient et que le patient se pose aussi. Sans compter que pour une consultation d'un patient donné, il faut parfois ajouter la consultation d'un ou plusieurs membres de la même famille. Ces patients se heurtent parfois à une absence de diagnostic et un manque de compréhension. La pose d'un diagnostic est donc souvent un soulagement.

Pour effectuer le diagnostic d'un SED, les médecins utilisent en premier lieu, l'échelle somatosensorielle de Paris (9) (Figure 14). Ensuite, ils vont examiner leur patient et utiliser le test de Beighton (Figure 15) pour déterminer si il existe une hypermobilité. Un diagnostic de certitude est possible aujourd'hui sur les seuls arguments cliniques. Le caractère génétique peut être confirmé par la mise en évidence d'autres cas dans la famille. Néanmoins un test génétique peut être effectué selon le type de SED.

Après le recueil des informations, c'est l'examen clinique qui est réalisé avec l'utilisation du **score de Beighton** (8) (Figure 11 et 15). Le score de Beighton est un témoin de l'hypermobilité ou de l'hyperlaxité articulaire généralisé (HAG). Le test est positif si le score est supérieur ou égal à 5 sur 9 (0 = négatif, 1 = unilatéral, 2 = bilatéral). Ce test est critiqué du fait qu'il ne concerne que 5 articulations, avec notamment l'absence de test sur l'épaule. Ce score diminue avec l'âge et l'absence d'activité. Les résultats peuvent varier en fonction des examinateurs (10).

**Figure 15 : Tests effectués lors de la détermination du score de Beighton :**

- a) Flexion passive du pouce sur l'avant-bras,
- b) Dorsiflexion passive du 5<sup>ème</sup> doigt > 90°,
- c) Récurvatum coude > 10°,
- d) Récurvatum genou > 10°,
- e) Flexion du tronc – Mains à plat (8)



## Fiche type d'une consultation pour un SED :

Bilan médical & certificat médical Syndrome d'Ehlers-Danlos Hôtel Dieu de Paris		Index de sévérité 0 : absent ; 1 : peu important ; 2 : moyennement important ; 3 : important ; 4 : très important				
Nom :		<b>MANIFESTATIONS HÉMORRAGIQUES</b>				
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 :		<b>MANIFESTATIONS DIGESTIVES &amp; PARIÉTALES</b>				
Age des premiers symptômes :		Constipation	0	1	2	3 4
Age du dernier bilan :		Ballonnements	0	1	2	3 4
Autres cas familiaux : oui non		Fausse routes	0	1	2	3 4
Activité sociale :		Dysphagie	0	1	2	3 4
Date de l'examen :		Calculs vésiculaires	0	1	2	3 4
Nom de l'évaluateur :		Reflux gastro-œsophagien	0	1	2	3 4
		Hernies de la paroi abdominale	0	1	2	3 4
		Chirurgie de l'abdomen	0	1	2	3 4
		<b>ÉTAT VÉSICO-SPHINCTÉRIEN &amp; PÉRINÉAL</b>				
<b>DOULEURS</b>		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	<b>MANIFESTATIONS BUCCO-DENTAIRES</b>				
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	<b>MANIFESTATIONS ORL</b>				
<b>DÉSORDRES ARTICULAIRES &amp; LOCOMOTEURS</b>		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	<b>MANIFESTATIONS OPHTHALMOLOGIQUES</b>				
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	<b>MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES</b>				
<b>MANIFESTATIONS CUTANÉES</b>		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
Hyperéritable	0 1 2 3 4	Dysphonie	0	1	2	3 4
<b>DYSAUTONOMIE</b>		<b>SEXUALITÉ &amp; PROCRÉATION</b>				
Frilosité	0 1 2 3 4	Dyspareunie	0	1	2	3 4
Intolérance à la chaleur	0 1 2 3 4	Difficultés d'érection	0	1	2	3 4
Fièvres inexplicables	0 1 2 3 4	Procréation, accouchement	0	1	2	3 4
Sudation abondante	0 1 2 3 4	Fausse couches spontanées	0	1	2	3 4
Sécheresse conjonctivale	0 1 2 3 4	<b>MANIFESTATIONS DE LA SPHÈRE COGNITIVE</b>				
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
<b>MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRES</b>		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				

Figure 14 : Echelle clinique somatosensorielle (ECSS) de Paris (2015) utilisée lors d'une participation à une consultation avec le Dr Brissot à RENNES (9)

## Examens complémentaires :

D'autres bilans peuvent compléter utilement l'évaluation : audiométrie, bilan orthoptique, tests posturologiques, échographies pelviennes, bilans urodynamiques, dosage de la vitamine D. En effet, la vitamine D est moins bien synthétisée chez les personnes SED dû à l'altération de la qualité de la peau. Une numération de la formule sanguine peut mettre en évidence une vitesse de sédimentation augmentée. Les valeurs des créatines phosphokinases, témoins de réactions inflammatoires peuvent être élevées puisqu'elles peuvent faire suite à des microtraumatismes sur des tissus fragiles. Il existe également une baisse de fer sérique qui est le témoin de la déglobulisation par saignements chroniques.

Les tests génétiques peuvent venir confirmer le sous-type de SED. Les différents gènes impliqués seront détaillés dans les fiches résumées.

Une fois le diagnostic établi : le praticien remet un certificat diagnostique descriptif du SED au patient (figure 16). Il lui permet d'avoir une meilleure écoute et compréhension auprès des différents professionnels de santé. Méconnu, les praticiens n'y pensent pas en premier lieu.

## 2) Diagnostics différentiels

Le problème de ce syndrome est qu'il est peu connu des praticiens, cela amène donc souvent à un retard de diagnostic mais également à de faux diagnostics.

Les diagnostics les plus souvent évoqués ou portés avant celui du SED sont (11) :

- **Les troubles psychiques :**

Ils peuvent avoir différentes origines, le patient peut être perçu comme « un malade imaginaire ».

- **Les maladies rhumatismales (comme l'arthrite rhumatoïde) :**

Les douleurs articulaires souvent présentes peuvent faire penser à une maladie rhumatismale.

- **La fibromyalgie :**

Les signes cliniques comme des douleurs diffuses ne cédant pas aux antalgiques de palier 1 et une fatigue importante, sont des critères similaires au SED.

- **Les maladies neurologiques :**

La sclérose en plaque par exemple peut être confondue avec le SED de part les problèmes d'équilibre.

- **Le syndrome de Marfan :**

C'est une maladie génétique du tissu conjonctif qui a pour signe clinique commun avec le SED une hyperlaxité ligamentaire. Mais le syndrome de Marfan est responsable de modifications cardiaques et des gros vaisseaux (notamment l'aorte). Une dysmorphie est aussi présente dans ce syndrome.

- **L'ostéogénèse imparfaite :**

L'ostéogénèse imparfaite (aussi appelée la « maladie des os de verres ») est une maladie liée à une anomalie du collagène type I. C'est une maladie génétique caractérisée par des os fragiles et de nombreuses fractures d'où le risque de confusion avec le SED.

- **Le syndrome des enfants battus :**

Ce syndrome peut être évoqué à tort devant de nombreuses luxations et des hématomes multiples.

**Une maladie de Crohn ou cœliaque :**

Les douleurs abdominales présentes dans ces maladies sont des symptômes pouvant être assimilés au SED.

- **Le syndrome de Stickler :**

Ce syndrome d'origine génétique du tissu conjonctif est caractérisé par une vitréo-rétinopathie associant des signes oculaires et des atteintes osseuses. Il peut être confondu avec le syndrome de la cornée fragile en raison des atteintes oculaires.

- **Dysautonomie familiale :**

C'est une maladie héréditaire caractérisée par une perte de sensations et par un dysfonctionnement du système nerveux autonome. Il existe divers troubles comme des fausses routes, une hypersécrétion bronchique, des troubles de la vue chez les enfants, ce qui peut faire penser à un SED.

- **Les dystonies :**

D'origines neurologiques entraînant des contractions prolongées et involontaire des muscles. Il en existe différentes formes. La dystonie est également un symptôme fréquent dans le SED.

- **Le syndrome de Raynaud :**

C'est un trouble de la circulation sanguine se manifestant par des douleurs ou un engourdissement des extrémités. Des troubles vasomoteurs sont présents dans le SED.

- **La polymyosite :**

De la famille des myopathies inflammatoires idiopathiques, les signes cliniques sont une faiblesse musculaire et des myalgies que l'on retrouve régulièrement dans le SED.



### Certificat diagnostic descriptif du syndrome d'Ehlers-Danlos

Je, soussigné(e), atteste que Mme/M. âgé(e) de ans est atteint(e) du **syndrome d'Ehlers-Danlos, maladie héréditaire du tissu conjonctif**, devant la présence des manifestations suivantes reprenant les descriptions successives du syndrome d'Ehlers-Danlos (Beighton, Villefranche/, Brighton/Grahame, Barcelone/Bulbena, New York, colloque Ehlers-Danlos Society, 2016, Académie de Médecine/Paris 2017 (*Syndrome d'Ehlers Danlos type III hypermobile: validation d'une échelle clinique somatosensorielle à propos de 626 cas, Bull. Acad. Natle Méd., 2017, 201, n°2, séance du 28 février 2017*) :

- 1 - des **douleurs articulaires**, de localisations multiples (cou, bassin, épaules, poignets, hanches, genoux chevilles) souvent intenses, évoluant par crises sur un fond continu, aggravées de façon durable, parfois décalée, par l'activité physique ;
- 2 - une **fatigue intense**, avec des crises imprévisibles, présente dès le réveil, avec sensations de pesanteur du corps et accès de somnolences, souvent considérée comme le symptôme le plus handicapant ;
- 3 - des **troubles du contrôle de la motricité d'origine proprioceptive**, avec maladresses, heurts d'obstacles ("*signe de la porte*"), déviation de la marche, chutes ;
- 4 - une **instabilité articulaire** responsable de pseudo entorses, de blocages articulaires, de subluxations (incluant les craquements articulaires) ou de luxations.
- 5 - une **peau fine, transparente (douce au toucher, pâle, laissant voir le réseau veineux sous cutané)**, ne protégeant pas contre l'électrostatisme ce qui entraîne des sensations de décharges électriques au contact d'objets métalliques, une portière de voiture par exemple ("*signe de la portière*").
- 6 - une **hypermobilité articulaire**. Test de Beighton : /9, hypermobilité de l'épaule avec une bascule de l'omoplate au delà des 90° d'abduction passive (test de Cypel) : OUI NON.
- 7 - des **rétractions des muscles postérieurs des membres inférieurs** fléchisseurs des genoux (manœuvre de Lasègue, limitée à 45 degrés ou plus), **souvent dès l'enfance**, associée à celle des triceps et fléchisseurs de la plante du pied. Ceci contrastant avec l'étirabilité importante des muscles antérieurs des membres inférieurs, objectivée par la positivité de la manœuvre talon-fesse, en décubitus ventral. Ces rétractions font perdre un point au test de Beighton du fait de l'impossibilité de mettre les mains à plat sur le sol jambes tendues ;
- 8 - des **hémorragies cutanées** (ecchymoses), survenant pour des traumatismes minimes, souvent passés inaperçus ;
- 9 - des **vertiges**, par hypersensorialité vestibulaire, survenant aux changements de position de la tête, compromettant l'équilibre postural.

La présence de **cinq de ces 9 signes** (ici /9) suffit pour poser le diagnostic d'Ehlers-Danlos (sensibilité 98.0% et spécificité 99.6%). L'absence d'un critère (y compris l'hypermobilité) ne peut l'éliminer. Ils varient depuis la naissance jusqu'à la fin de la vie. Certaines peuvent disparaître, d'autres survenir, plus ou moins tardivement, à l'occasion d'évènements traumatiques (accident de voie publique par exemple) ou hormonaux (puberté, grossesse).

Les signes suivants peuvent coexister, faisant partie **intégralement** du tableau clinique du syndrome d'Ehlers-Danlos, contribuant à son identification, devant faire partie de sa prise en charge thérapeutique: dysautonomie (vasomoteurs des extrémités avec pieds froids, évoquant à tort un syndrome de Raynaud, palpitations, sueurs, frilosité, fièvres inexplicables), une hyperacousie et d'autres hypersensorialités (cutanée, olfactive), une constipation, des reflux gastro œsophagiens mais aussi : des douleurs extra articulaires. (abdomen, côtes,) des troubles du sommeil, de la dystonie tremblements, secousses musculaires, contractures, de la fragilité cutanée (troubles de cicatrisation, vergetures), une étirabilité cutanée excessive, une tendance hémorragique diffuse (gingivale, génitale), des manifestations respiratoires (blocages, essoufflements), des troubles de la vision binoculaire, des altérations bucco-dentaires, troubles vésico-sphinctériens, des troubles sexuels (dyspareunie), des accidents obstétricaux, des troubles cognitifs (mémoire, attention, concentration, orientation), affectivité, comportement (anxiété, émotivité, spectre autistique), des manifestations évocatrices d'un syndrome d'activation mastocytaire ou SAMA (urticaire superficielle et profonde, flush, exanthème non spécifique particulièrement après une douche, prurits).

**Ces arguments cliniques suffisent au diagnostic, ils sont renforcés par la constatation de cas familiaux identiques, pouvant être plus ou moins expressifs, preuve du caractère héréditaire** de cette maladie du tissu conjonctif, **sans test génétique dans les formes communes**, de loin les plus fréquentes. Les tests génétiques utilisés dans les formes rares sont peu accessibles dans la pratique courante.

**Date**

**Identification du signataire**

**Signature**

Figure 16 : Certificat diagnostic du SED (9)

## E) Fiches résumant les 13 sous-types de SED :

Pour que cela soit moins lourd et plus facile à consulter, j'ai décidé de présenter les différents sous-types de SED sous formes de tableaux synthétiques.

Les noms descriptifs des signes caractéristiques ont été conservés comme sous types de SED. Les critères cliniques majeurs et mineurs pour chaque sous type de SED sont présents :

Un critère majeur a une importante spécificité diagnostique car il est présent chez la majorité des individus affectés et/ou est caractéristique du sous type de SED. Il permet une différenciation par rapport aux autres pathologies héréditaires du tissu conjonctif. Un critère mineur est un signe avec moins de spécificité mais qui favorise le diagnostic.

Le diagnostic définitif reposera sur la confirmation moléculaire, ce qui permettra de connaître le mode de transmission, la récurrence et le pronostic. Tout cela pour aboutir à une meilleure prise en charge. Le test moléculaire de confirmation est obligatoire pour parvenir à un diagnostic final. L'exception concerne le SED hypermobile où les gènes en cause sont inconnus. Le diagnostic reste donc clinique.

La classification génétique est plus précise que la classification clinique qui permet de donner une description aux patients affectés et également au non spécialiste du SED.

Les technologies NGS permettent le diagnostic moléculaire, il s'agit d'une technique de séquençage de gènes multiples. Le reséquençage ciblé de gènes est une méthode efficace et rapide pour le diagnostic d'un SED.

Si aucune mutation n'est identifiée, il faut ajouter une stratégie de détection de Variante de Nombre de Copies (CNV) pour identifier de grandes suppressions ou duplications. Les techniques sont : l'amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation, la réaction en chaîne par polymérase et l'analyse d'une série ciblée.

<b>SED classique (SEDC)</b>	
<b>Patrimoine</b>	autosomique dominant
<b>Critères Majeurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1- Hyperextensibilité de la peau (étirement au-delà d'une limite standard dans trois des zones suivantes : partie distale des avant-bras et la partie dorsale des mains (&gt;1,5cm); le cou, le coude et les genoux (&gt;3cm) et cicatrices atrophiques (anormales).</li> <li>2- Hypermobilité articulaire généralisée (HAG) (mesurée par le score de Beighton)</li> </ul>
<b>Critères Mineurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ecchymoses fréquentes (partout sur le corps)</li> <li>Peau douce et pâteuse (détection par le toucher)</li> <li>Fragilité de la peau (ou déchirement traumatique)</li> <li>Pseudotumeurs des molluscoïdes (lésions charnues associées à des cicatrices, retrouvées sur des points de pression)</li> <li>Sphéroïdes sous cutanés (petits corps sphériques durs, souvent mobiles et palpables sur les avant-bras et les tibias)</li> <li>Hernie (ou ses antécédents)</li> <li>Plis épicanthiques (souvent observés pendant l'enfance mais également présents à l'âge adulte c'est la peau sur la paupière supérieure, du nez à la face interne du sourcil, qui couvre le coin interne de l'œil)</li> <li>Complications de l'hypermobilité articulaire (i.e : entorses, luxation/subluxation, douleur, pied plat flexible)</li> <li>Antécédents familiaux d'un parent de premier degré qui répond aux critères cliniques</li> </ul>
<b>Critères minimaux évocateurs</b>	hyperextensibilité de la peau et cicatrices atrophiques (c a d critères majeurs 1), plus l'HAG (c a d critère majeurs 2) et/ou : au moins 3 critères mineurs
<b>Base moléculaire</b>	Une mutation hétérozygote est présente dans l'un des gènes codant le collagène type 5 (COL5A1 et COL5A2) chez plus de 90% des patients atteints du SEDc. Plus rarement, il peut y avoir des mutations dans les gènes codant le collagène de type I (COL1A1 et COL1A2)
<b>Vérification du diagnostic clinique</b>	Est indiqué, le tri moléculaire par reséquençage ciblé (au moyen d'un panel génique incluant au moins les gènes COL5A1, COL5A2, COL1A1 et COL1A2) ou par Whole Genome Sequencing (WGS) ou par Whole Exome Sequencing (WES). L'absence de résultats de confirmation n'exclut pas le diagnostic, étant donné que des types spécifiques de mutations peuvent ne pas être détectés par les techniques moléculaires de diagnostic standard. toutefois des diagnostics alternatifs devraient être envisagés en l'absence de mutations COL5A1, COL5A2, COL1A1 ou COL1A2.

<b>SED de type classique (SEDcl)</b>	
<b>Patrimoine</b>	autosomique récessif
<b>Critères Majeurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1- Hyperextensibilité de la peau, avec texture de la peau velouteuse et absence de cicatrices atrophiques.</li> <li>2 -HAG avec ou sans dislocations récurrentes (plus communément épaule et cheville)</li> <li>3- Peau qui bleuit facilement/ecchymoses spontanées</li> </ul>
<b>Critères Mineurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Difformités du pied (avant-pied large/charnu, brachydactylie avec peau excessive, pieds plats, hallux valgus, papules piézo-géniques)</li> <li>Oedèmes des jambes en l'absence d'insuffisance cardiaque</li> <li>Légère faiblesse musculaire distale et proximale</li> <li>Polyneuropathie axonale</li> <li>Atrophie des muscles des mains et des pieds</li> <li>Mains acrogériques, doigt(s) en maillet, clinodactylie, brachydactylie</li> <li>Prolapsus rectal/utérin/vaginal</li> </ul>
<b>Critères minimaux évocateurs</b>	Les trois critères majeurs ET des antécédents familiaux compatibles avec une transmission autosomique récessive.
<b>Base moléculaire</b>	Dans ce type de SED, on trouve une carence totale en Ténascine XB (TNX) (protéine matricielle non collagénique) due aux mutations bialléliques du TNXB. Le TNXB est le seul gène associé au SEDcl.
<b>Vérification du diagnostic clinique</b>	L'analyse du gène TNXB doit être utilisé comme test de confirmation standard.

<b>SED cardio-valvulaire (SEDcv)</b>	
<b>Patrimoine</b>	autosomique récessif
<b>Critères Majeurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Problèmes cardio-valvulaires sévères (valve aortique, valve mitrale)</li> <li>• Implication cutanée (hyperextensibilité de la peau, cicatrices atrophiques, peau fine, ecchymoses faciles).</li> <li>• Hypermobilité articulaire (généralisée ou limitée aux petites articulations)</li> </ul>
<b>Critères Mineurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hernie inguinale</li> <li>• Déformation du thorax (surtout externe ou thorax en entonnoir)</li> <li>• Dislocations articulaires</li> <li>• Déformations des pieds : pieds plats, hallux valgus</li> </ul>
<b>Critères minimaux évocateurs</b>	Des problèmes cardiaques valvulaires graves progressifs ET antécédents familiaux compatible avec la transmission autosomique récessive (critères majeurs) ; plus : soit un autre critère majeur Et/ou au moins deux critères mineurs.
<b>Base moléculaire</b>	Il y a un manque complet de la chaîne pro-alpha2 de collagène de type I due à des mutations bialléliques de COL1A2. Le COL1A2 est le seul gène associé au SEDcv.
<b>Vérification du diagnostic clinique</b>	Est proposé le tri moléculaire par séquençage de COL1A2 ou par reséquençage ciblé d'un panel génique comprenant COL1A2. Il y a absence totale de chaînes de collagène pro alpha2.

<b>SED vasculaire (SEDv)</b>	
<b>Patrimoine</b>	autosomique dominant
<b>Critères Majeurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédents familiaux de SEDv avec variante responsable documentée dans COL3A1</li> <li>• Rupture artérielle à un âge jeune</li> <li>• Perforation spontanée du colon sigmoïde en l'absence de maladie diverticulaire connue ou autre pathologie intestinale</li> <li>• Rupture utérine durant le troisième trimestre en l'absence de sévères lésions périnéales antérieures et/ou de la section-C</li> <li>• Formation de la fistule du sinus caverneux (sinus veineux de la dure-mère) en l'absence de traumatisme</li> </ul>
<b>Critères Mineurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecchymoses sans relation avec un traumatisme identifié et/ou dans des sites inhabituels tels que les joues et le dos.</li> <li>• Peau translucide, fine avec une visibilité veineuse augmentée</li> <li>• Apparition de caractéristiques faciales (un visage fin en « madone », avec des pommettes saillantes, des joues creuses, des yeux globuleux et enfoncés)</li> <li>• Pneumothorax spontané</li> <li>• Acrogérie (vieillesse prématurée des téguments des mains et des pieds).</li> <li>• Talipes equinovarus (pied bot)</li> <li>• Dislocation de la hanche congénitale</li> <li>• Hypermobilité des petites articulations</li> <li>• Rupture des tendons et des muscles</li> <li>• Kératocône (déformation de la cornée de l'œil)</li> <li>• Récession gingivale et fragilité gingivale</li> <li>• Varices à début précoce (avant l'âge de 30 ans et nullipare s'il s'agit d'une femme)</li> </ul>
<b>Critères minimaux évocateurs</b>	Les antécédents familiaux de maladie, de rupture ou de dissection artérielle chez les personnes de moins de 40ans, de rupture inexplicée du côlon sigmoïde ou de pneumothorax spontané en présence d'autres caractéristiques compatibles avec le SEDv.
<b>Base moléculaire</b>	Les patients atteints du SEDv ont une mutation hétérozygote dans le gène COL3A1. Ils ont également des mutations de remplacement de l'arginine pour la cystéine dans le COL1A1.
<b>Vérification du diagnostic clinique</b>	La sélection moléculaire par le séquençage de COL3A1 ou le reséquençage ciblé d'un panel génique qui comprend COL3A1 et COL1A1.

SED hypermobile (SEDh)		
<b>Patrimoine</b>	autosomique dominant	
<b>Base moléculaire</b>	Inconnue	
<p><b>Diagnostique clinique :</b> Le diagnostic du SEDh reste clinique. Il n'existe pas de test génétique fiable du fait de la grande hétérogénéité de ce type de SED. Le diagnostic clinique du SEDh nécessite la présence simultanée des critères 1 et 2 et 3.</p>	<p>Critère 1 : hypermobilité articulaire généralisée (HAG)</p>	<p>Le score de Beighton est l'outil pour évaluer l'HAG</p>
	<p>Critère 2 : deux ou plus des caractéristiques suivantes (A, B et C) doivent être présentes</p>	<p><b>Caractéristique A : manifestations systémiques d'un trouble du tissu conjonctif plus généralisé (un total de 5 doit être présent)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Peau inhabituellement douce ou veloutée</li> <li>2. L'hyperextensibilité cutanée légère</li> <li>3. Stries inexplicables telles que des lésions type vergetures, à l'aîne, aux cuisses, aux seins et/ou à l'abdomen chez les adolescents, les hommes ou les femmes prépubères sans antécédents de gain ou perte de graisse corporelle ou de poids</li> <li>4. Papules piézogéniques (lésions type nodules) bilatérales du talon</li> <li>5. Hernie abdominale récurrente ou multiple (i.e : ombilicale, inguinale, crurale)</li> <li>6. Cicatrisation atrophique impliquant au moins deux sites et sans formation de cicatrices papyracées (fripées) et/ou hémosidérotiques (colorées) comme on le voit dans le SED classique</li> <li>7. Prolapsus du plancher pelvien, rectal et/ou utérin chez les enfants, les hommes ou les femmes nullipares sans antécédents d'obésité morbide ou autre trouble médical prédisposant connu</li> <li>8. Chevauchement dentaire et palais élevé ou étroit</li> <li>9. L'arachnodactylie (doigts longs et fins) recherché par le signe du poignet (signe de Steinberg) et le signe positif du pouce (signe de Walker).</li> <li>10. Envergure bras-hauteur supérieur ou égal à 1,05</li> <li>11. Prolapsus de la valvule mitrale léger ou plus important basé sur des critères échocardiographiques stricts</li> <li>12. Dilatation de la racine aortique avec Z-score supérieur à +2</li> </ol> <p><b>Caractéristique B : antécédents familiaux positifs, avec un ou plusieurs parents de premier degré satisfaisant indépendamment les critères diagnostiques actuels pour les SEDh.</b></p> <p><b>Caractéristique C : complications musculo-squelettiques (un minimum doit être présent)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Douleurs musculo-squelettiques dans deux membres ou plus, se répétant quotidiennement pendant au moins 3 mois.</li> <li>2) Douleur chronique et généralisée pendant 3 mois ou plus</li> <li>3) Dislocations articulaires récidivantes ou instabilité franche des articulations, en l'absence de traumatisme (a ou b) <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Trois dislocations atraumatiques ou plus dans la même articulation ou deux dislocations atraumatiques ou plus dans deux articulations différentes se produisant à des moments différents.</li> <li>b) Confirmation médicale d'instabilité articulaire sur 2 sites ou plus non liée à un traumatisme</li> </ol> </li> </ol>
	<p>Critère 3 : toutes les conditions préalables DOIVENT être respectées</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Absence de fragilité inhabituelle de la peau, ce qui devrait inciter à considérer d'autres types de SED.</li> <li>2) Exclusion d'autres troubles du tissu conjonctif héréditaires et acquis, y compris les maladies auto-immunes rhumatologiques.</li> <li>3) Exclusion de diagnostics alternatifs qui peuvent inclure l'hypermobilité articulaire via l'hypotonie et/ou la laxité du tissu conjonctif.</li> </ol>

<b>SED arthrochalasique (SEDa)</b>	
<b>Patrimoine</b>	autosomique dominant
<b>Critères Majeurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dislocation bilatérale congénitale de la hanche</li> <li>• HAG sévère, avec multiples dislocations/subluxations</li> <li>• Hyperextensibilité de la peau</li> </ul>
<b>Critères Mineurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotonie musculaire</li> <li>• Cyphoscoliose</li> <li>• Ostéopénie radiologiquement faible</li> <li>• Fragilité tissulaire, comprenant des cicatrices atrophiques</li> <li>• Peau qui se contusionne facilement</li> </ul>
<b>Critères minimaux évocateurs</b>	Une dislocation bilatérale congénitale de la hanche ET soit une hyperextensibilité de la peau ou une HAG sévère, avec multiples dislocations/subluxations.
<b>Base moléculaire</b>	Le SEDa est causé par des mutations hétérozygotes dans le COL1A1 ou le COL1A2 qui provoquent la perte totale ou partielle de l'exon 6 du gène respectif.
<b>Vérification du diagnostic clinique</b>	Est indiquée la sélection moléculaire par séquençage de COL1A1 et COL1A2, ou le reséquençage ciblé d'un panel génique comprenant ces gènes. Le SDS-PAGE du collagène démontre la présence d'une chaîne pN $\alpha$ 1 et pN $\alpha$ 2 mutante (chaîne de pro-collagène précurseur). L'absence d'une mutation causale dans le COL1A1 ou le COL1A2 qui conduit à une suppression complète ou partielle de l'exon 6 de l'un ou l'autre gène exclut le diagnostic de SEDa.

<b>SED dermato-sparaxique (SEDD)</b>	
<b>Patrimoine</b>	autosomique récessif
<b>Critères Majeurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragilité extrême de la peau avec des déchirures congénitales ou postnatales</li> <li>• Particularités cranio-faciales caractéristiques, qui sont évidentes à la naissance ou au début de la petite enfance, ou évoluent plus tard dans l'enfance</li> <li>• Peau affaissée, presque relâchée, avec des plis cutanés excessifs aux poignets et aux chevilles</li> <li>• Augmentation du plissement palmaire</li> <li>• Fragilité cutanée aux traumatismes sévères avec risque d'hématomes et d'hémorragies sous cutanés</li> <li>• Hernie ombilicale</li> <li>• Retard de croissance postnatale</li> <li>• Membres courts, pieds et mains</li> <li>• Complications périnatales dues à la fragilité du tissu conjonctif</li> </ul>
<b>Critères Mineurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Texture douce et pâteuse de la peau</li> <li>• Hyperextensibilité de la peau</li> <li>• Cicatrices atrophiques</li> <li>• HAG</li> <li>• Complication de la fragilité viscérale (par exemple : rupture de la vessie, rupture diaphragmatique, prolapsus rectal)</li> <li>• Développement moteur retardé</li> <li>• Ostéopénie</li> <li>• Hirsutisme</li> <li>• Anomalies dentaires</li> <li>• Erreurs de réfraction (myopie, astigmatisme)</li> <li>• Strabisme</li> </ul>
<b>Critères minimaux évocateurs</b>	Fragilité extrême de la peau et particularités crânio-faciales caractéristiques ET soit un autre critère majeur et/ou trois critères mineurs.
<b>Base moléculaire</b>	Le SEDd est causé par des mutations bialléliques dans ADAMTS2, le gène codant pour ADAMTS-2, la principale protéinase-N de procollagène I. C'est le seul gène associé au SEDd.
<b>Vérification du diagnostic clinique</b>	Est indiquée la sélection moléculaire par séquençage, ou le reséquençage ciblé d'un panel génique comprenant ADAMTS2. Le SDS-PAGE du collagène démontre la présence d'une chaîne pN $\alpha$ 1 et pN $\alpha$ 2 de procollagène de type I.

<b>SED cyphoscoliotique (SEDk)</b>	
<b>Patrimoine</b>	autosomique récessif
<b>Critères Majeurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotonie musculaire congénitale</li> <li>• Cyphoscoliose congénitale ou à début précoce (progressive ou non progressive)</li> <li>• HAG avec dislocations/subluxations (épaules, hanches et genoux en particulier)</li> </ul>
<b>Critères Mineurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperextensibilité de la peau</li> <li>• Peau facilement ecchymosée</li> <li>• Rupture/anévrisme d'une artère moyenne</li> <li>• Ostéopénie/ostéoporose</li> <li>• Sclères bleues</li> <li>• Hernie (ombilicale ou inguinale)</li> <li>• Déformation du thorax</li> <li>• Habitus marfanoïde (aspect de syndrome de Marfan)</li> <li>• Pied bot varus équin</li> <li>• Erreurs de réfraction (myopie, hypermétropie)</li> </ul>
<b>Critères minimaux évocateurs</b>	Hypotonie musculaire congénitale et cyphoscoliose congénitale ou à début précoce ET HAG et/ou trois critères mineurs (soit des critères mineurs généraux ou propres au gène.
<b>Critères mineurs propres au gène</b>	<p>Gène PLOD1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragilité de la peau (ecchymoses faciles, peau friable, cicatrisation médiocre des plaies), cicatrices atrophiques élargies</li> <li>• Fragilité/rupture sclérale et oculaire</li> <li>• Microcornée</li> <li>• Dymorphologie faciale</li> </ul> <p>Gène FKBP14 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Affections auditives (neurosensorielles, conductives ou mixtes)</li> <li>• Hyperkératose folliculaire</li> <li>• Atrophie musculaire</li> <li>• Diverticules de la vessie</li> </ul>
<b>Base moléculaire</b>	La majorité des patients atteints du SEDk portent des mutations bialléliques dans PLOD1, le gène codant l'enzyme qui modifie le collagène, la procollagène-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygénase 1 (PLOD1 ou LH1). Des mutations bialléliques ont aussi été identifiées dans FKBP14 codant FKBP22.
<b>Vérification du diagnostic clinique</b>	La confirmation du SEDk débute par la quantification de la réticulation de la désoxypyridinoline (Dpyr ou LP) et de la pyridinoline (Pyr ou HP) dans l'urine quantifiée au moyen d'une chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Une augmentation du rapport Dpyr/Pyr est un test hautement sensible et spécifique pour le SEDk causé par les mutations PLOD1 bialléliques.

<b>Syndrome de la cornée fragile (BCS)</b>	
<b>Patrimoine</b>	autosomique récessif
<b>Critères Majeurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cornée fine, avec ou sans rupture (épaisseur de la cornée centrale souvent supérieure à 400micromètres)</li> <li>• Kératocône (déformation de la cornée de l'œil) progressif précoce</li> <li>• Kératoglobus (maladie de la cornée) progressif précoce</li> <li>• Sclères bleues</li> </ul>
<b>Critères Mineurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enucléation ou cicatrisation de la cornée à la suite d'une rupture antérieure</li> <li>• Perte progressive de la profondeur stromale de la cornée, en particulier dans la cornée centrale</li> <li>• Myopie importante, avec une longueur axiale normale ou modérément augmentée</li> <li>• Décollement de la rétine</li> <li>• Surdité, souvent à composantes neurosensorielles et conductives mixtes, fréquences plus élevées, progressives souvent plus sévèrement touchées (audiogramme tonalité « en pente »)</li> <li>• Hypercompliance des membranes tympaniques</li> <li>• Dysplasie du développement de la hanche</li> <li>• Possible hypotonie dans la petite enfance, généralement légère si présente</li> <li>• Scoliose</li> <li>• Arachnodactylie (doigts longs et fins)</li> <li>• Hypermobilité des articulations distales</li> <li>• Pied plat, hallux valgus</li> <li>• Légères contractures des doigts (en particulier 5�me)</li> <li>• Peau douce et velouteuse, peau translucide</li> </ul>
<b>Critères minimaux évocateurs</b>	Cornée fine, avec ou sans rupture (�paisseur de la cornée centrale souvent supérieure à 400microm�tres) ET au moins un autre critère majeur et/ou trois autres critères mineurs.
<b>Base moléculaire</b>	Le BCS est caus�e par des mutations bialléliques soit dans ZNF469 encodant ZNF469 ou dans PRDM5 encodant un facteur de transcription de liaison à l'ADN.
<b>Vérification du diagnostic clinique</b>	Est indiquée la sélection moléculaire par r�s�quen�age ciblé d'un panel génique comprenant ZNF469 et PRDM5. D'autres gènes associés peuvent être recherchés : PLOD1, FKBP14, B4GALT7, B3GALT6, SLC39A13, CHST14 et DES.



<b>SED spondylodysplastique (SEDsp)</b>	
<b>Patrimoine</b>	autosomique récessif
<b>Critères Majeurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Petite stature (progressif durant l'enfance)</li> <li>• Hypotonie musculaire (allant de la forme congénitale sévère à une apparition tardive et légère)</li> <li>• Incurvation des membres</li> </ul>
<b>Critères Mineurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperextensibilité de la peau, peau fragile et pâteuse, peau translucide fine</li> <li>• Pied plat</li> <li>• Développement moteur retardé</li> <li>• Ostéopénie</li> <li>• Retard du développement cognitif</li> </ul>
<b>Critères mineurs propres au gène</b>	<p>Gène B4GALT7 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Synostose radio-ulnaire (soudure entre le radius et l'ulna)</li> <li>• Contractions bilatérales du coude ou mouvement limité du coude</li> <li>• HAG</li> <li>• Pli palmaire transversal unique</li> <li>• Caractéristiques crânio-faciales caractéristiques</li> <li>• Résultats radiographiques caractéristiques</li> <li>• Pied plat</li> <li>• Hypermétropie sévère</li> <li>• Cornée voilée</li> </ul> <p>Gène B3GALT6 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cypho-scoliose (congénitale ou début précoce, progressive)</li> <li>• Hypermobilité articulaire, généralisée ou limitée aux articulations distales, avec dislocations articulaires</li> <li>• Les contractures articulaires (congénitales ou progressives) (surtout les mains)</li> <li>• Des doigts particuliers (minces, effilés, arachnodactyles, spatulés, avec de larges phalanges distales)</li> <li>• Pied bot varus équin</li> <li>• Particularités crânio-faciales caractéristiques</li> <li>• Décoloration des dents, dents dysplastiques (émail fragile)</li> <li>• Résultats radiographiques caractéristiques</li> <li>• Ostéoporose avec multiples fractures spontanées</li> <li>• Anévrisme de l'aorte ascendante</li> <li>• Hypoplasie pulmonaire, maladie pulmonaire restrictive</li> </ul> <p>Gène SLC39A13 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yeux protubérants avec des sclères bleutées</li> <li>• Paumes de mains finement plissées</li> <li>• Atrophie des muscles thénaires (main) et doigts coniques</li> <li>• Hypermobilité des articulations distales</li> <li>• Résultats radiologiques caractéristiques</li> </ul>
<b>Critères minimaux évocateurs</b>	Faible stature ET hypotonie musculaire et anomalies radiographiques caractéristiques et au moins trois autres critères mineurs (généraux ou propres au type)
<b>Base moléculaire</b>	<p>Les causes possibles du SEDsp sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Des mutations bialléliques dans B4GALT7.</li> <li>• Des mutations bialléliques dans B3GALT6.</li> <li>• Des mutations bialléliques dans SLC39A13.</li> </ul>
<b>Vérification du diagnostic clinique</b>	Est indiquée la sélection moléculaire par reséquençage ciblé d'un panel génique comprenant B4GALT7, B3GALT6 et SLC39A13. Un panel génique comprend également d'autres gènes associés à des phénotypes qui se superposent avec le SEDsp tels que PLOD1, FKBP14, ZNF469, PRDM5, CHST14, DES.

<b>SED musculocontractural (SEDmc)</b>	
<b>Patrimoine</b>	autosomique récessif
<b>Critères Majeurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contractions multiples congénitales, caractéristiques de contractures, adduction-flexion et/ou pied bot varus équin</li> <li>• Traits crânio-faciaux caractéristiques, qui sont évidents dès la naissance ou au début de la petite enfance</li> <li>• Les particularités cutanées caractéristiques, y compris l'hyperextensibilité de la peau, tendance facile aux ecchymoses, fragilité cutanée avec cicatrices atrophiques, rides palmaires accrues</li> </ul>
<b>Critères Mineurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dislocations récurrentes/chroniques</li> <li>• Déformations du thorax (plat, excavé)</li> <li>• Déformations rachidiennes (scoliose, cyphoscoliose)</li> <li>• Singularité des doigts (coniques, élancés, cylindriques)</li> <li>• Déformations progressives des pieds bots (valgus, planus, cavum)</li> <li>• Hématomes sous-cutanés de grande taille</li> <li>• Constipation chronique</li> <li>• Diverticulose colique</li> <li>• Pneumothorax/hémopneumothorax</li> <li>• Néphrolithiase/cystolithiase</li> <li>• Hydronéphrose</li> <li>• Cryptorchidie (testicule non descendu) chez les individus mâles</li> <li>• Strabisme</li> <li>• Erreurs de réfraction (myopie, astigmatisme)</li> <li>• Glaucome/Pression intraoculaire élevée</li> </ul>
<b>Critères minimaux évocateurs</b>	<p>A la naissance ou à la petite enfance : contractures multiples congénitales ET traits crânio-faciaux caractéristiques.</p> <p>A l'adolescence et à l'âge adulte : contractures multiples congénitales ET particularités cutanées caractéristiques</p>
<b>Base moléculaire</b>	Le SEDmc est causé par des mutations bialléliques dans CHST14.
<b>Vérification du diagnostic clinique</b>	Est indiquée le criblage moléculaire par séquençage ciblé d'un panel de gènes comprenant CHST14 et DES. D'autres gènes sont associés : PLOD1, FKBP14, ZNF469, PRDM5, B4GAL7, B3GAL6, SLC39A13.

<b>SED myopathique (SEDm)</b>	
<b>Patrimoine</b>	autosomique dominant ou autosomique récessif
<b>Critères Majeurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotonie musculaire congénitale et/ou atrophie musculaire, qui s'améliore avec l'âge</li> <li>• Contractures articulaires proximales (genou, hanche et coude)</li> <li>• Hypermobilité des articulations distales</li> </ul>
<b>Critères Mineurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peau fragile et pâteuse</li> <li>• Cicatrice atrophique</li> <li>• Retard du développement moteur</li> <li>• Myopathie observée lors d'une biopsie musculaire</li> </ul>
<b>Critères minimaux évocateurs</b>	Hypotonie musculaire congénitale qui s'améliore avec l'âge ET un autre critère majeur et/ou trois critères mineurs.
<b>Base moléculaire</b>	Le SEDm est causé par des mutations bialléliques ou hétérozygotes dans COL1A2.
<b>Vérification du diagnostic clinique</b>	Est indiquée la sélection moléculaire par séquençage ciblé d'un panel génique comprenant COL1A2. D'autres gènes sont associés : COL6A1, COL6A2, COL6A3.

<b>SED parodontal (SEDp)</b>	
<b>Patrimoine</b>	autosomique dominant
<b>Critères Majeurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parodontite sévère et difficile à guérir à début précoce (enfance ou adolescence)</li> <li>• Gencives décollées</li> <li>• Plaques prétibiales</li> <li>• Antécédents familiaux d'un parent au premier degré répondant aux critères cliniques</li> </ul>
<b>Critères Mineurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecchymoses faciles</li> <li>• Hypermobilité articulaire, concernant surtout les articulations distales</li> <li>• Hyperextensibilité de la peau et fragilité, cicatrices anormales (étendues ou atrophiques)</li> <li>• Augmentation du taux d'infection</li> <li>• Hernies</li> <li>• Caractéristiques faciales marfanoides</li> <li>• Acrogérie (vieillesse prématurée des téguments des mains et des pieds).</li> <li>• Vascolarisation importante</li> </ul>
<b>Critères minimaux évocateurs</b>	Parodontite sévère et difficile à guérir à début précoce (enfance ou adolescence) OU gencives décollées ET au moins deux autres critères majeurs et un critère mineur.
<b>Base moléculaire</b>	Le SEDp est causé par des mutations hétérozygotes dites « gain de fonction » en C1R ou C1S.
<b>Vérification du diagnostic clinique</b>	Le diagnostic moléculaire est limité donc on ne sait pas si l'absence de mutations C1R ou C1S exclut le diagnostic.

## IV) La prise en charge actuelle

Il existe 131 centres de référence « Maladies Rares » en France incluant le SED, financés dans le cadre des missions d'intérêt général. Ils assurent le regroupement d'experts et le regroupement des patients, dans le but de faciliter le diagnostic, d'élaborer et de diffuser les nouveaux protocoles de prise en charge, de favoriser la recherche, de coordonner les acteurs d'informations ou formations. Parmi les missions déléguées à ces centres, il y a la définition de la stratégie de la prise en charge incluant différentes approches : thérapeutiques bien sûr, mais également psychologique et sociale. Du point de vue thérapeutique, la prise en charge inclut : le traitement médicamenteux, de la kinésithérapie et de l'orthopédie. Il existe également de nombreuses associations venant en aide aux patients SED. Le site du Docteur HAMONET (<http://claude.hamonet.free.fr/fr/home.htm>) apporte de nombreux renseignements aux patients et leur famille.

### **Les centres de référence :**

- Pour les types classique et hypermobile : Hôpital Raymond Poincaré, adresse : Bâtiment Letulle, 104 Boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches.  
Téléphone : 0033147104440

- Pour les enfants avec un SED : Hôpital Necker-Enfants-Malades, adresse : 149 rue de Sèvres, 75015 PARIS.  
Téléphone : 0033142192713
- Pour le type vasculaire : (Centre National de référence des Maladies Vasculaires Rares) Hôpital Européen Georges Pompidou, adresse : 7<sup>ème</sup> étage, pôle B 20/40, rue Leblanc 75908 Paris Cedex 15.  
Téléphone : 0033156093881

### **Les associations :**

- AFSED - Association Française des Syndromes d'Ehlers-Danlos  
Adresse : 67 rue Jules Lecesne 76600 LE HAVRE  
Téléphone 33 (0) 820 20 37 33  
Site internet : <http://www.afsed.com/>
- U.N.S.E.D - Union Nationale des Syndromes d'Ehlers-Danlos, maladies génétiques orphelines du tissu conjonctif et du collagène  
Adresse : Cami del volo 66300 FOURQUES  
Téléphone 33 (0)6 20 81 14 42  
Site internet : <http://www.unsed.org/>
- VIVRE AVEC LE SED  
Adresse : 9 Rue du chardon bleu 57000 METZ  
Téléphone 33 (0)3 87 56 01 81, autre Téléphone 33 (0)6 83 34 66 16  
Site internet : <http://www.vivre-avec-le-sed.fr/>
- Un coeur pour le SED (Syndrome d'Ehlers-Danlos, maladie génétique orpheline)  
Adresse : 62 rue François Mitterrand 59500 DOUAI  
Téléphone 33 (0)6 45 92 87 55  
Site internet : <http://www.uncoeurpourlesed.com>

De nombreuses manifestations fonctionnelles sont la conséquence directe à une fragilité importante de la peau. Ainsi les troubles liés à l'équilibre (proprioception) ou au tonus musculaire (dystonie) trouvent leurs origines dans les tissus conjonctifs environnants les tissus musculaires où sont localisés des récepteurs. Le SED conduit à de signaux sensoriels

déformés excessifs ou absents selon les situations. Le déficit de structuration des tissus conduit même à des lésions cérébrales suites à des traumatismes. Ainsi une hypothèse (pas encore validée) propose que les traumatismes chez les patients souffrant du SED conduisent à des lésions cérébrales du fait des caractéristiques tissulaires. Certaines de ces lésions sont visibles à l'IRM. Il en résulte des symptômes particuliers tel que la perturbation du cycle veille-sommeil (l'hypothèse en lien avec la lésion de la substance réticulée). Ces observations expliquent la multitude de symptômes et donc la nécessité d'une prise en charge globale.

Il n'y a pas de traitements mais une prise en charge symptomatique. Elle inclut la prise en charge de la douleur, de la dystonie, de la fatigue, des carences, des troubles respiratoires ainsi qu'une prise en charge orthopédique.

## A) Les médicaments

### 1) La douleur

Les douleurs sont généralement diffuses, permanentes ou apparaissent sous forme de crises et souvent réfractaires aux antalgiques habituels. La prise en charge peut associer des antalgiques classiques et des antiépileptiques à visée neuropathiques. Des thérapeutiques locales anti-inflammatoires ou neurostimulateurs peuvent apporter une aide non négligeable (12).

Le **Paracétamol** reste l'antalgique de référence à la posologie usuelle de 3 grammes par jour. L'avantage du paracétamol est qu'il présente peu d'interactions hormis la possibilité d'une toxicité hépatique à forte dose. Le pharmacien insistera sur les doses maximales (1 gramme par prise et 4 grammes par jour) pour cette molécule qui est très banalisée dans l'esprit des patients.

Souvent la douleur n'est pas calmée avec un antalgique de palier 1, le passage à un antalgique de palier 2 s'avère donc nécessaire. Le **Tramadol** est donc prescrit pour des douleurs modérées à intenses. La posologie initiale est de 50mg matin et soir et peut aller jusqu'à 200mg matin et soir selon la douleur. Il s'agit d'un opioïde de palier 2 avec des effets secondaires tel que trouble de la vigilance et la constipation. Il faut le présenter avec prudence chez les patients exerçant une activité nécessitant une certaine concentration ou chez la personne âgée.

**Le (Néfopam)** est donné occasionnellement, en cas de douleurs particulièrement violentes. C'est un antalgique de palier 2 non opioïde utilisé dans les douleurs importantes. Ce médicament se présente sous forme d'une ampoule dosée à 20mg, celle-ci est répartie sur un sucre par exemple et la prise peut se faire toutes les 4heures. L'administration peut aussi se faire en voie sous-cutanée ou en perfusion.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent se montrer parfois efficaces. Leur usage nécessite une protection gastrique. En cas d'échec, la **Lamaline** associant le paracétamol, l'opium et la caféine peut être prescrite. Il ne faut pas oublier que les personnes avec un SED sont plus sensibles aux différents effets secondaires. Le risque d'effets indésirables de type digestif avec les AINS est important chez les patients SED. Par ailleurs, la tolérance des patients atteints de SED aux dérivés morphiniques est mauvaise à cause notamment d'une constipation importante.

La **Prégabaline** ou la **Gabapentine** sont des médicaments appartenant à la classe des antiépileptiques utilisés pour toutes les douleurs neuropathiques. Une douleur neuropathique est une douleur associée aux voies nerveuses, elle est différente de la douleur nociceptive soulagée par les antalgiques classiques. Les symptômes ressentis par les patients sont divers et variables et s'assimilent à des fourmillements ou des picotements. Le questionnaire DN4 (figure 17) est le test mettant en évidence les douleurs neuropathiques. Le bénéfice apporté par chacune de ces molécules est toujours incertain selon le patient.

Le **Baclofène** est un analogue du GABA (acide gamma aminobutyrique) qui a une action antispastique. Ce médicament myorelaxant utilisé dans la sclérose en plaque et l'alcoolodépendance est aussi utilisé dans le SED en traitement de fond afin de diminuer les contractures musculaires. La posologie initiale est de 10mg, 3 fois par jour et si insuffisance d'efficacité, une augmentation de 10mg par jour est proposée.

La **Lidocaïne** est un anesthésique injecté en local pour soulager des douleurs musculaires. Elle aura un effet à long terme (plusieurs semaines) sur les douleurs chroniques. Les injections se font au niveau des points douloureux repérés par une palpation. La **Xylocaïne visqueuse** est une forme galénique utilisée en application locale, composée de lidocaïne est également un anesthésique. Des emplâtres de **Versatis (lidocaïne)** à 5% peuvent être prescrits pour traiter les douleurs neuropathiques. Ces emplâtres d'anesthésique local peuvent être coupés et appliqués sur les zones douloureuses. Ils sont laissés 12h sur 24h et 3 applications simultanées sont possibles. (Attention il peut parfois y avoir des refus de remboursement en fonction des pathologies).

Peuvent être également conseiller des gels anti-inflammatoires à base par exemple de **Diclofénac** pour soulager les douleurs locales des patients SED. Les patchs de Diclofenac sont également appréciés par ces personnes. Plus simplement des poches de gels chaud-froid permettent de soulager le malade. L'aromathérapie n'est pas le traitement de choix dans le SED mais peut apporter un confort supplémentaire. La gaulthérie est l'huile essentielle de référence.

## QUESTIONNAIRE DN4 : un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci dessous par « oui » ou « non ».

**QUESTION 1 :** la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**QUESTION 2 :** la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**QUESTION 3 :** la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piquûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**QUESTION 4 :** la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du Patient : /10

### MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- ✓ La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

D'après Bouhassira D *et al. Pain* 2004 ; 108 (3) : 248-57.

Figure 17 : Questionnaire DN4, d'après BOUHASSIRA D *et al. Pain* 2004 ; 108 (3) : 248-57.



Figure 18 : TENS Eco 2 (à gauche) et personne utilisant un TENS (à droite)

Pour calmer les douleurs, le **TENS** (neurostimulateur électrique transcutané) peut être un bon complément (13) (figure 18). Le TENS aurait un effet antalgique via le « gate contrôle »<sup>1</sup> qui est un système de rétrocontrôle physiologique de la douleur (figure 19). Les électrodes autocollantes du TENS sont appliquées sur les zones douloureuses en évitant le contact entre elles. Il n'y a pas de limitation de durée en sachant qu'à l'arrêt de la stimulation, l'effet antalgique s'interrompt habituellement.

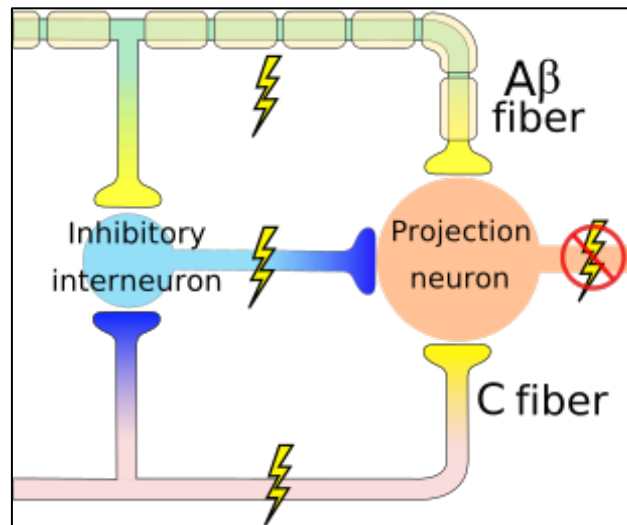


Figure 29 : Le Gate control<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Le Gate control est un mécanisme intervenant à hauteur de la moelle épinière. A cet endroit, entrent dans la moelle épinière, les influx nerveux transitant par les fibres nerveuses C (de petit calibre) de la douleur et les grosses fibres nerveuses A du toucher. Quand les influx qui empruntent les fibres nerveuses C de la douleur dépassent de par leur nombre, les influx qui sont acheminés dans les fibres du tact, le portillon de la douleur (Gate control) s'ouvre et les influx douloureux sont alors transmis et perçus par le cerveau. Dans le cas contraire, les fibres myélinisées à large diamètre (A $\beta$ ) augmentent l'activité des interneurons et ferment le portillon. Il y aura une inhibition de la transmission des influx de la douleur et du tact.



Pour le TENS, il y a 2 fréquences d'utilisation : 80 ou 100 cycles par secondes. L'utilisation se fait de manière continue. L'intensité est réglée jusqu'à l'obtention d'une sensation tactile cutanée nette qui ne doit pas être pénible. Il faut déconnecter le stimulateur avant de retirer les électrodes pour éviter toute sensation désagréable (la sensation accrue aux phénomènes d'électrostatisme est fréquente mais sans danger). Les électrodes autocollantes doivent être prescrites en même temps que l'appareil qui est d'abord en location puis à l'achat après 6 mois d'utilisations concluantes. L'apprentissage de l'utilisation du TENS se fera par le kinésithérapeute, si le patient en dispose. Comme tout dispositif cutané, il est possible qu'il y ait des problèmes allergies à l'application des électrodes.

## 2) La dystonie

La dystonie est un symptôme classique dans le SED. Il s'agit de troubles du tonus musculaire avec contractions involontaires de type fasciculations (paupières, cuisses,...), crampes pouvant conduire à des déséquilibres et à des chutes, mais également à des risques de luxations et même à des troubles de types dysautonomiques comme des troubles vasomoteurs, de l'hypotension et à de la fatigue.

L'**Amantadine** est un agoniste dopaminergique utilisé dans le but de retrouver un tonus musculaire et de limiter les troubles de la proprioception. Il est également utilisé dans les syndromes Parkinsoniens. La dystonie qui est un trouble neurologique moteur qui peut entraîner des tremblements des mains, le lâchage d'objets, une fatigue, une réduction de la marche, des douleurs importantes, les jambes sans repos. L'Amantadine est utilisée avec une posologie de 100mg par jour avec des paliers de 100mg par semaine jusqu'à 400mg par jour. En cas d'insuffisance ou d'intolérance, il y a passage à la Dopamine (14).

La **toxine botulique**, les injections de cette toxine sont indiquées en dernier recours pour les troubles urinaires. La toxine botulique est injectée dans le muscle vésical et permet de supprimer les mouvements involontaires, les spasmes et les raideurs musculaires. Ces injections sont réalisées sous anesthésie locale, voire générale qui durent 10 à 30 minutes et entraînent un soulagement généralement pour 6 à 9 mois. La toxine botulique bloque la transmission neuromusculaire en empêchant la libération d'acétylcholine (exocytose) au niveau de la terminaison neuronale (clivage de la protéine SNAP25).

### 3) La fatigue

Les patients souffrant de SED sont souvent confrontés aux troubles du sommeil, le pharmacien pourra orienter les patients SED vers la **Mélatonine**. Aussi appelée hormone du sommeil c'est une substance naturelle produite par la glande pinéale. Elle favorise le sommeil et peut être prescrite jusqu'à 4mg par jour. La vente de libre de cette substance est autorisée à une dose unitaire maximale à 1,9mg.

Le pharmacien pourra proposer un apport en **Magnésium** qui sera bénéfique sur la fatigue et la gêne musculaire. Le magnésium se déclinera en comprimés, gélules, sachets, ampoules selon la préférence du patient. De plus en plus, le patient demande un magnésium d'origine marine ayant une meilleure assimilation.

### 4) Les carences

Le **Levocarnil (L-carnitine)** (100mg/ml) corrige un déficit non expliqué en L-carnitine qui est un élément présent dans l'organisme (figure 20). Cet acide aminé permet le transport des acides gras, maintient le tonus musculaire et réduit la fatigue. La L-carnitine est utilisée en traitement de fond dans le SED. La posologie sera de 2 à 6 flacons par jour selon le poids et la tolérance intestinale car ce médicament entraîne très souvent des épisodes diarrhéiques. Cet effet indésirable induit souvent un arrêt du traitement. Un flacon de 10ml contient 1000mg de L-carnitine ce qui fait de 2000mg à 6000mg par jour de L-carnitine. Des effets indésirables digestifs peuvent être cependant causés par ces variations importantes de taux.

Si le Levocarnil n'est pas supporté, un apport alimentaire en viande rouge ou en produits laitiers peut contribuer à diminuer le manque de L-carnitine chez les patients SED.



Figure 20 : Levocarnil

Le **Cholécalciférol** est prescrit pour limiter les carences en vitamine D. Une ampoule à 100000UI par mois est nécessaire ou une prise quotidienne de 4 gouttes de vitamine D.

Les patients atteints de SED ont souvent un déficit constant en cette vitamine, du fait de la peau fragile et de leur faible exposition au soleil.

Une supplémentation en **Fer** chez le patient SED est importante à cause des hémorragies fréquentes. La **Vitamine C** sera également un bon complément pour améliorer l'absorption du fer. Elle permettra aussi acidifier les urines et lutter contre les infections fréquentes de la stase. Elle va également améliorer la cicatrisation des plaies. La vitamine C en officine peut être une vitamine C synthétique ou une vitamine C naturelle (Acerola). De plus en plus les patients font appel à ces produits naturels. Il n'y a pas de différence d'absorption ni d'élimination entre les deux.

## 5) La dyspnée

Le comportement respiratoire des patients souffrant du SED est largement modifié. En effet, les particularités tissulaires découlant du SED entraînant d'une part un dysfonctionnement de récepteurs tissulaires de la sphère respiratoire (en particulier les mécanorécepteurs), et d'autre part une capacité de réponse motrice des tissus musculaires amoindrie. Il en résulte de nombreuses manifestations respiratoires largement mal vécues par les patients : dyspnée, bradypnée, sensation de suffocations, affections respiratoires et ORL (bronchite, otite...), dysphonie, fausses routes...



Figure 21 : Dans l'ordre : Oxygène médical gazeux en bouteille, Oxygène médical liquide, Concentrateur d'oxygène

*D'après le catalogue Madouest*

Pour atténuer les manifestations respiratoires fréquentes comme la dyspnée : **l'oxygénothérapie** est le traitement de choix (15). L'administration quotidienne d'oxygène vise à améliorer la qualité de vie du patient, à prévenir le recours à des hospitalisations en urgence pour des troubles respiratoires et à l'amélioration de l'essoufflement au quotidien.

L'oxygénothérapie entrainera une réduction de la fatigue et une diminution des crises migraineuses. Elle est indiquée en cas de blocages respiratoires, de bronchites.

L'oxygène est prescrit au volume de 3 à 5 litres par minute chez un adulte et de 1 à 2 litres par min chez un enfant. Les séances durent 20 minutes et sont répétées 2 à 4 fois par jour.

Le percussionnaire<sup>2</sup> est un appareil de ventilation, prescrit 20 minutes 1 à 2 fois par jour, toujours couplé à l'oxygène. Son utilisation va prévenir les risques de survenue de crises respiratoires.

L'oxygénothérapie va avoir un effet bénéfique sur le fonctionnement cognitif. Cela va améliorer la neurogénèse, la mémoire, la concentration.

La **vaccination antigrippale** sera fortement recommandée pour prévenir les complications respiratoires du SED.

## B) L'orthopédie

L'orthopédie un élément essentiel pour le patient SED, du plus petit au plus grand des appareillages possibles. L'aide sera à adapter en fonction des besoins évolutifs du patient.

La première solution est le port de **Vêtements compressifs** (16) sur mesure pour SED (compression entre 10 et 13,5mmHg pour une application d'un périmètre de 24cm et entre 6 et 10mmHg pour une application d'un périmètre de 55cm) : panty ou short ou legging, chevillères, genouillères, gilet à manches courtes ou longues, coudières, mitaines ou gantelets, renforcement de poignet (figure 22). Ces vêtements ont un effet proprioceptif et diminuent le risque de luxations. (Ils ne sont pas toujours supportés).

Ces vêtements sont des dérivés des vêtements pour brûlés. Ils soutiennent les surfaces articulaires et stabilisent les mouvements et les articulations. Une prise de mesures est nécessaire et la première pose doit se faire par un professionnel de santé (orthésiste ou pharmacien avec le DU d'orthopédie-orthésiste).

Ils sont prescrits et pris en charge en partie par la sécurité sociale. Ils sont renouvelables tous les 6 mois chez les adultes et tous les 4 mois chez les enfants.

---

<sup>2</sup> Le percussionnaire est un appareil qui administre une ventilation à percussions intrapulmonaires. De petits volumes d'air sont délivrés à basse pression et à fréquence élevée durant les deux phases respiratoires. L'objectif est de rétablir une aération correcte et d'améliorer la ventilation.



Figure 22 : Exemples de vêtements compressifs et de remboursement (D'après le catalogue Novatex 2018)

Les douleurs au niveau plantaire peuvent être soulagées par des **semelles** avec appui rétrocapital médian, une voûte interne, un appui sous cuboïdien (figure 23). L'objectif est de redonner des sensations utiles à partir de la plante du pied. Elles vont diminuer les contraintes sur la voûte et apporter un meilleur appui. Il y aura donc une sollicitation moindre au niveau des rotules et un risque plus faible de se luxer en rééquilibrant la proprioception. Le renouvellement se fait tous les 6 mois.

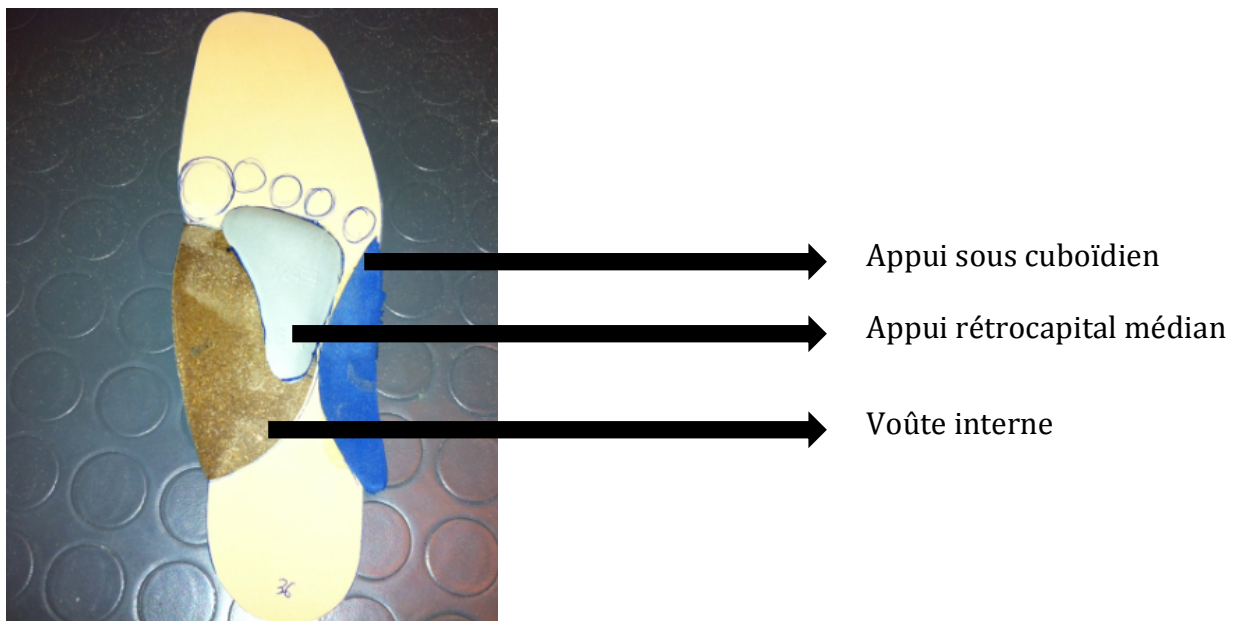


Figure 23 : Orthèse plantaire pour un patient SED

Une **ceinture lombaire** basique même de série peut améliorer la proprioception du tronc et dans l'adaptation posturale. Le maintien en activité est primordial pour ce type de patient. Il lui permet de conserver un minimum de tonus musculaire.

L'écriture peut être facilitée par des **orthèses de repos des mains** en Néocraft. Le matériau de choix pour les orthèses des patients SED est le Néocraft car il s'agit d'un matériel léger et souple.

Les **orthèses de fonction des mains** en Néocraft également, permettent une utilisation aisée de la souris d'ordinateur et laissant les articulations métacarpo-phalangiennes libres.

Toutes les parties du corps peuvent être protégées par des orthèses car toutes les articulations peuvent être touchées. Quoi qu'il en soit, on choisira des matériaux simples et souples avec le moins de coutures possibles. Plusieurs types de petites orthèses de contention souple sont efficaces : les **orthèses de stabilisation du pouce** et **main-pouce**. Le coude, l'épaule et les cervicales peuvent aussi être appareillés, à l'officine on délivrera des **colliers cervicaux, des orthèses du coude, des orthèses d'épaule (gilet d'épaule), des genouillères**. Pour les genouillères, il est préférable de délivrer les plus simples, non rigides qui ne risquent pas de blesser le patient.

**Des paires de chaussettes/ bas/ collants de contention classe 2** peuvent aussi être prescrites pour soulager ou prévenir les douleurs ou lourdeurs des jambes, éviter les oedèmes des jambes et prévenir la thrombose veineuse. Selon la pression de compression mesurée au niveau de la cheville, les bas sont répartis en quatre classes<sup>3</sup>.



*Figure 24 : Chaussettes de contention de classe 2  
(D'après le catalogue Gibaud 2018)*

<sup>3</sup> Les bas/chaussettes sont classés en quatre classes :

- classe I entre 10 et 15 mmHg
- classe II entre 15,1 et 20 mmHg :
- classe III entre 20,1 et 36 mmHg
- classe IV supérieur à 36 mmHg

**Les bandes élastiques** de type Biflex de longueur définie selon la taille et de largeur définie selon le gabarit sont indiquées pour des douleurs aux jambes. Il faut enrouler cette bande de compression élastique en partant de l'extrémité du pied en remontant, tout en couvrant la moitié de la hauteur du tour de bande précédent jusqu'au genou ou au dessus du genou selon l'étendue des douleurs et en serrant progressivement de moins en moins la bande pour éviter un effet garrot. Elles sont en général étalonnées pour plus de facilités.



Figure 25 : Bande type Biflex (D'après le catalogue Thuasne 2018)

Concernant les orthèses de grand appareillage, on retrouve **les sièges moulés pour enfant, les corsets rigides...**



Figure 26 : Corset rigide (D'après le catalogue Gibaud 2018)

Certains outils peuvent aider à mieux dormir et éviter les luxations nocturnes comme un **matelas anti-escarre à mémoire de forme** classe 2<sup>4</sup>, un **coussin à mémoire de forme classe 2**, un **coussin de dossier à mémoire de forme** classe 2, un dispositif occipital à

---

<sup>4</sup> Classification matelas :

- classe 1 : risque de survenue d'escarre faible à moyen.
- classe 2 : risque de survenue d'escarre moyen à élevé.
- classe 3 : risque de survenue d'escarre élevé.

mémoire de forme classe 2. Cela va aider à diminuer les douleurs en position couchée. Le choix du matelas est à faire en fonction du type de patient, on peut aller d'un simple matelas clinique basique au matelas de classe 1 lorsqu'il y a un risque d'escarre faible à moyen. Lors de la mise en place d'un lit médicalisé on opte pour un matelas à mémoire de forme (classe 2) présentant un confort et un bénéfice supérieur.

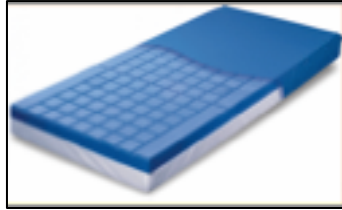


Figure 27 : Matelas anti-escarre (D'après le catalogue Madouest 2018)

Dans le cadre de l'amélioration de la proprioception sans limiter les mouvements, une méthode récente, le **K-taping**, peut être utilisée (figure 28). C'est un traitement de physiothérapie qui soulage la gêne fonctionnelle et la douleur dans les atteintes musculo-articulaires bénignes. Cette nouvelle technique avec des bandes élastiques colorées permet d'améliorer la proprioception et est utile en cas d'entorses qui sont fréquentes chez les personnes avec le SED. Cette technique n'est pas à confondre avec le strapping qui est un moyen de contention adhésif ayant pour objectif de limiter l'amplitude de mouvement.

Remarque : le strapping est à éviter du fait de la fragilité cutanée.



Figure 28 : K-Taping (D'après le catalogue Thuasne 2018)

En dehors de tous ces éléments d'orthopédie, il y a également des aides techniques pour les patients SED. Les aides à la marche comme **les cannes** qui vont assurer l'équilibre. Des déambulateurs peuvent aussi être indiqués. **Les fauteuils roulants manuels** peuvent être nécessaires lors d'une asthénie importante chez les patients les plus touchés par le SED. Ils



permet aux patients de garder une certaine autonomie mais l'inconvénient est de solliciter les membres supérieurs et de d'augmenter les troubles articulaires (dislocations, luxations). **Les fauteuils roulants électriques** sont souvent nécessaires, ils sont plus performants mais également plus encombrants.

Un autre point important concernant les fauteuils est le fait que la personne qui utilise son fauteuil peut se lever et marcher. Cela peut créer de l'incompréhension, de la surprise de la part des personnes ne connaissant pas les particularités fonctionnelles du SED.

## C) Les prises en charges associées

### 1) La kinésithérapie

Absolument nécessaire et très efficace, les **séances de kinésithérapie** des quatre membres et du tronc ont lieu plusieurs fois par semaine. La rééducation a un double effet proprioceptif et antalgique. Elle doit comporter des contractions strictement isométriques (sollicitation d'un groupe de muscles en position statique), à visée de renforcement et de stabilisation articulaire périphérique et rachidienne. Elle doit être totalement indolore. Les vêtements compressifs, les orthèses plantaires et la ceinture lombaire sont à conserver pendant la rééducation à sec. En cas de rétraction des ischio-jambiers et gastrocnémiens, des étirements progressifs et doux seront appliqués. Une application de chaleur aura un but antalgique et permettra une meilleure préparation musculaire.

La rééducation respiratoire avec apprentissage de la coordination du muscle diaphragmatique et du muscle transverse, permettra de retrouver les sensations respiratoires et de prévenir les blocages ventilatoires, ainsi que la dyspnée.

Les massages abdominaux sont nécessaires en cas de troubles du transit intestinal et de ballonnements abdominaux. Les massages lymphatiques vont eux viser à rétablir la circulation des fluides physiologiques (sang et lymphes) et les massages de détente pour permettre aux muscles de relâcher les tensions et d'apaiser les douleurs.

La pressothérapie est également indiquée en cas d'oedèmes des membres inférieurs et de jambes lourdes (figure 29). C'est une méthode thérapeutique qui active la circulation veineuse et lymphatique et donc la stimulation des échanges sanguins et le reflux lymphatique.



Figure 29 : La pressothérapie

La **balnéothérapie (ou hydrothérapie)**, exercée en eau chaude avec un kinésithérapeute, va permettre de soulager les douleurs et va faire travailler les articulations.

## 2) Les autres prises en charges associées

L'**Oméprazole** : un inhibiteur de la pompe à protons est utilisé pour prévenir les ulcères gastro-duodénaux et limiter les reflux gastro-oesophagiens, très souvent présents dans le SED. La posologie initiale est de 20mg matin et soir suivie d'une augmentation si il n'y a pas d'efficacité.

La **Ranitidine** : est un anti-histaminique H2 utilisé dans le SED pour son activité sur le SAMA (syndrome d'activation mastocytaire). Il s'agit d'une réaction immunologique exacerbée (17).

Des acteurs de différents domaines peuvent également intervenir pour une meilleure prise en charge des patients SED :

Chez les enfants, on observe très souvent des « dys » (vu au 4ème colloque international Ehlers-Danlos à Paris le 17/03/2018), notamment des dyslexies. L'**orthophoniste** aura un rôle important à jouer pour corriger les troubles cognitifs notamment de l'attention, de la mémoire et de la concentration qui peuvent être handicapants.

L'**ergothérapeute** apportera un soutien moral et technique pour les tâches quotidiennes. Le logement peut être réadapté, un fauteuil roulant peut être nécessaire ou également un système de télé-vigilance. Un travail sera effectué sur la préhension et la manipulation d'objets pour améliorer la proprioception.

Une visite régulière chez le **chirurgien-dentiste** est nécessaire, accompagnée d'une bonne hygiène bucco-dentaire. Le port d'une gouttière palatine à visée proprioceptive peut aussi améliorer la mastication en évitant les douleurs et les luxations des articulations de la mâchoire.

L'hypnose et l'autohypnose sont de plus en plus utilisées dans les hôpitaux notamment dans les douleurs neuropathiques. Cette prise en charge cible la composante psychologique de la douleur. Le but est d'apprendre au patient à se relaxer, à modifier sa perception de la douleur comme l'intensité et la durée. Cela peut aider mais les résultats restent variables et inconstants.

En ce qui concerne l'alimentation, sur différents sites et différents colloques, divers conseils alimentaires sont retrouvés mais l'essentiel reste d'avoir une alimentation saine et équilibrée. Il faut insister sur une alimentation riche en fer (viande, légumes verts) pour éviter tout risque de carence. Un fractionnement alimentaire et un régime pauvre en gluten vont permettre de lutter contre le ballonnement abdominal. Au vu des nombreux problèmes digestifs, l'intérêt d'une consultation diététique est pertinent. Une surveillance du poids est judicieuse d'autant plus que les patients SED sont pour la plupart moins mobiles et que la pratique d'une activité sportive régulière est plus difficile. Néanmoins les activités physiques bien qu'effrayantes au vu du risque de blessures ou de douleurs, sont conseillées (18). Elles contribuent à maintenir la proprioception. Les plus pratiquées et efficaces sont la natation, le yoga et le tai chi. Il est nécessaire de porter les orthèses pendant les activités pour éviter les accidents sportifs.

## D) La prise en charge par sécurité sociale

Les ALD (affections longues durées) ne sont pas systématiquement accordées dans le SED.

Le SED n'est pas inscrit dans la liste des affections exonérantes du code de la sécurité sociale. Cependant il peut relever de l'exonération du ticket modérateur au titre de l'affection hors liste (comme toute maladie grave et couteuse respectant certains critères, par exemple l'embolie pulmonaire n'est pas dans la liste mais est exonérée du TM et la plupart des maladies rares sont hors liste).

La demande pour rentrer dans le processus d'exonération du TM se fait par le médecin traitant qui remplit un protocole de soin électronique ou papier. Il adresse une demande d'exonération du TM au médecin conseil de la caisse d'assurance maladie. Celle demande est traitée par les membres du service médical. Les critères d'admission, le protocole de soin, la thérapeutique sont vérifiés. Le service médical donne accord ou désaccord. En l'absence de réponse du service médical, il y a accord dans les 15 jours.

Le médecin conseil juge de l'importance des soins. Si les besoins sont grands, l'exonération du TM est accordée. Le jugement se fait selon l'évolution de la maladie, il peut y avoir un refus au début mais si il y a aggravation et que les soins sont plus lourds, une nouvelle demande pourra être effectuée.

Le nombre de patients SED exonérés du TM au titre de l'affection hors liste était de : 152 en 2010, 3600 en 2015. Même si il y a une nette augmentation, le nombre de diagnostiqués reste faible (19).

La prise en charge reste variable d'un département à l'autre.

## E) La prise en charge de situations particulières

### **SED et chirurgie**

En ce qui concerne la chirurgie, dans le SED, il y a de nombreux cas de patients ayant été opérés une dizaine de fois sans succès. L'une des chirurgies les plus délicates étant celle du genou, en effet les tissus conjonctifs des personnes SED supportent mal les transferts tendineux et les interventions sur les parties molles.

Il est préconisé pour les patients porteurs de SED d'éviter au maximum toute chirurgie orthopédique, cette dernière entraînant des difficultés au niveau des sutures ainsi que de la cicatrisation. De plus lors des interventions, le risque d'hémorragie est d'autant plus important pour les personnes ayant le SED de type vasculaire.

Nombre de précautions doivent être prises lors des interventions chirurgicales sur les tissus mous et lors de la chirurgie abdomino-pelvienne, il convient d'adopter des gestes doux, d'utiliser des fils non résorbables qu'il faudra retirer le plus tard possible et de manière progressive.

Une nouvelle fois, il faut rappeler que l'anesthésie locale est peu efficace lors d'interventions chirurgicales. L'assimilation chez le patient SED est plus rapide donc l'efficacité locale se trouve diminuée. Il faut alors envisager des doses plus importantes et veiller au réveil qui peut être prématuré lors d'anesthésies générales (20).

### **SED et enfance**

La vie scolaire et périscolaire d'un enfant SED peut être perturbée. La scolarité peut être compliquée par des absences fréquentes et les douleurs présentes. Des aménagements peuvent être mis en place dans le cadre d'un PAI (Projet d'Accueil Individualisé) ou d'un PAP (Projet d'Accompagnement Personnalisé). Des besoins spécifiques seront reconnus par exemple : une assistante de vie scolaire (AVS) qui est bénéfique pour les enfants SED même si cela reste difficile. L'aide matérielle peut être aussi indiquée, cela peut se traduire par la mise à disposition d'outils numériques (ordinateur, tablette, règle scanner, manuels numériques). Des aménagements facilitant la vie à l'école peuvent être mis en place : mise à disposition d'un casier, proposition de photocopies pour alléger le cartable ainsi que la tâche d'écriture,

aménagement de l'emploi du temps en cas de nécessité de soins. Lors des examens, un tiers-temps peut être proposé à l'élève.

En cas d'absence prolongée, l'élève peut se voir proposer le Service d'Assistance Pédagogique à Domicile (SAPAD) (21).

### **SED et grossesse**

Pour la grossesse, lorsqu'une femme enceinte présente le SED, la prise en charge doit être adaptée surtout si cette dernière est atteinte du type vasculaire. Une stratégie en cas d'urgence doit être prévue. Notons que la pratique de la césarienne est fréquente chez les patientes ayant le SED vasculaire.

C'est pourquoi il est important de connaître le type de SED. En revanche il n'y a aucun problème d'anesthésie si ce n'est pas le SED type vasculaire.

Le risque de fausses couches est plus accru dans le SED car le col est hyperlaxe. De manière générale la grossesse ainsi que l'accouchement impliquent une surveillance particulière et des mesures appropriées. Les problèmes pouvant être rencontrés sont : la longueur et la pénibilité du travail, le risque hémorragique, l'inefficacité des péridurales.

Le pharmacien pourra proposer des ceintures de grossesse, informer sur la compression veineuse et les bas de contention. La peau de la patiente SED étant fragilisée, des soins anti-vergeture peuvent être proposés. Une bonne observance de la prise de complexes vitaminiques, enrichis en fer est primordiale (22), (23), (24).

### **SED et parodontie**

En terme de soins dentaires, les risques chez les personnes SED sont : des saignements importants de par la fragilité des vaisseaux, un retard de cicatrisation, un risque de luxation des articulations temporo-mandibulaires lors du geste d'extraction. A noter que l'anesthésie locale requiert une dose plus importante que sur un patient lambda.

Il faut bien évaluer le rapport bénéfice-risque du traitement orthodontique. Il convient d'utiliser des dispositifs simplifiés et adaptés qui délivrent des forces légères et réduisent le risque de blessure des muqueuses. L'utilisation d'un fil non résorbable est recommandée sur un plus long terme (25), (26).

## F) Les traitements à risque

Les traitements anticoagulants et corticoïdes sont à surveiller avec beaucoup d'attention du fait du risque hémorragique.

La prise d'anti-inflammatoire seul, sans protecteur gastrique peut entraîner un risque d'ulcère.

Les ponctions lombaires et les manipulations cervicales sont à éviter.

La chirurgie classique souvent source d'échecs doit être menée avec d'extrêmes précautions.

La chirurgie discale et la chirurgie orthopédique sont souvent contre-indiquées.

Les anneaux gastriques ne sont pas indiqués non plus.

Même les simples massages profonds dus à des traumatismes bénins doivent être adaptés à la situation du patient.

## V) Conclusion/perspectives : entretien avec des patients et conseils pratiques à l'officine

Le syndrome d'Ehlers Danlos est un groupe hétérogène de maladies du tissu conjonctif. Diverses mutations du collagène, protéine présente dans le tissu conjonctif, expliquent les différents types de syndrome d'Ehlers Danlos. Les principaux signes cliniques comme une fatigue chronique, des douleurs importantes et une peau fragile sont handicapants pour les patients. La difficulté de diagnostic de ce syndrome provient du fait que le diagnostic est principalement clinique. Les avancées dans le domaine de la génétique et dans le domaine moléculaire ont permis à une nouvelle classification du syndrome d'Ehlers Danlos de voir le jour.

Dans le cas du syndrome d'Ehlers Danlos, il n'existe pas de traitement curatif. La prise en charge est donc globale. Tous les professionnels de santé doivent être impliqués dans la prise en charge des patients. Les traitements médicamenteux avec les antidouleurs, les traitements locaux ainsi que l'oxygénothérapie sont associés. A cela s'ajoute une prise en charge orthopédique avec notamment les vêtements de compression et les diverses orthèses qui vont améliorer la proprioception. Les séances de kinésithérapie ainsi que l'utilisation du TENS seront également bénéfiques au patient.

Face à des symptômes très variables selon les patients, une prise en charge la plus globale possible permettra de faciliter la vie du patient dans son quotidien. Le pharmacien lui va pouvoir accompagner et être à l'écoute des patients. En attendant les progrès et les recherches sur ce syndrome d'Ehlers Danlos, il va proposer différentes thérapeutiques à ce patient SED encore trop souvent mal compris.

Le SED est un exemple de pathologies dont la classification évolue encore grâce à l'augmentation des connaissances. Ainsi, le SED n'est plus uniquement associé à des mutations du collagène mais aussi à d'autres constituants de la matrice extracellulaire (exemple : la Ténascine X, protéoglycanes,...) ou à des molécules chaperonnes comme HSP47 et FKBP14 impliquées dans l'assemblage du collagène. De nombreux travaux scientifiques démontrent que le SED n'est pas limité à la matrice extracellulaire mais qu'il y a des conséquences intracellulaires conduisant après stimulation à des réponses cellulaires erronées ou anormales comme le stress du réticulum, puis à l'apoptose. Ces travaux sont importants car ils ouvrent des voies vers de nouvelles cibles thérapeutiques. Pour mieux comprendre le SED, des études sur des modèles animaux transgéniques (invalidation de gènes) sont réalisées. L'objectif est de mieux cibler les traitements.

**Pour le type vasculaire :**

Un traitement par l'**Adalimumab (Humira)** qui est un anti TNF-alpha a été étudié chez une femme de 76ans. Cette femme présentait un SED vasculaire de type IV et une polyarthrite rhumatoïde. Depuis l'enfance, elle subissait de nombreuses hémorragies (digestives, gynécologiques et ORL).

Pour lutter contre la polyarthrite rhumatoïde, un traitement par de la cortisone associée à du méthotrexate est introduit mais il est arrêté à cause d'une majoration des hémorragies.

Un traitement par l'Humira (40mg en sous-cutanée tous les 15 jours) est alors débuté avec une efficacité rapide. Les douleurs et les arthrites ont disparues mais il y a eu également une diminution des hémorragies. Les saignements digestifs, les épistaxis ont diminué en quelques semaines. La qualité de vie de cette personne s'est grandement améliorée. Il s'agit du premier cas d'hémorragies liées au SED de type vasculaire cédant sous anti-TNFalpha.

Cette étude ne portait que sur une personne et on ne sait pas si le contrôle de la polyarthrite a permis de diminuer les hémorragies où si il existe un rôle direct de l'Humira, néanmoins cela reste une piste de recherche pour le SED de type vasculaire (27).

Le **Céliprolol (Celectol)** (200 à 400mg par jour) est un bêta-bloquant cardiosélectif avec un effet vasodilatateur périphérique, il va diminuer la pression artérielle et la fréquence cardiaque. Il est utilisé chez les personnes avec le SED vasculaire pour son effet préventif des événements cardiovasculaires.

D'après l'étude BBEST Study, le Céliprolol augmenterait la synthèse de collagène de type 3 mais des études sont en cours. Il aurait un effet sur le facteur de croissance TGFβ qui lui stimulerait la synthèse du collagène (28), (29).

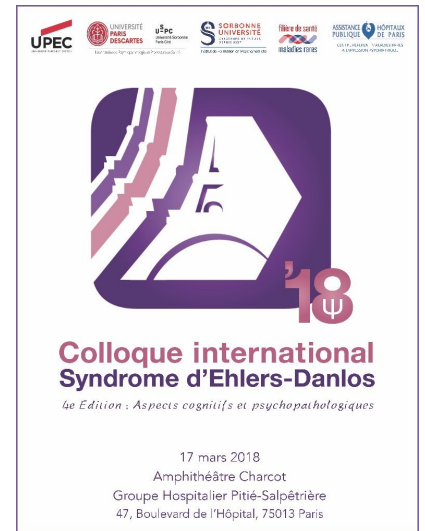
L'**Irbesartan (Aprovel)** (150 à 300mg par jour) est un médicament utilisé dans l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque. Il pourrait être efficace dans le SED vasculaire grâce à son action sur les récepteurs de l'angiotensine. Le rôle bénéfique de l'Irbesartan serait lié au blocage du récepteur de type 1 de l'Angiotensine II. L'étude appelée ARCADE portant sur ce médicament est en cours et l'objectif est d'observer une diminution des événements cardiovasculaires. L'Irbesartan est administré seul ou en complément du Céliprolol dans cette étude (30).

La **doxycycline** est un inhibiteur de métalloprotéases à large spectre serait susceptible de réduire le déficit en collagène 3. L'étude de Tae et Al. 2012 a été réalisée sur un modèle de souris invalidée pour le gène COL3A1 (31).



### Pour tous les types :

Une amélioration commune à tous les types de SED s'orientera vers l'usage des **prismes de petites puissances** par les ophtalmologues ou les orthoptistes. Les personnes porteuses du SED tout comme les dyslexiques, ont souvent une asymétrie des yeux qui sera diminuée par les prismes. L'usage de ces prismes est toujours en étude dans le SED. L'objectif est d'améliorer les troubles proprioceptifs chez les patients SED (32). Ces prismes ont d'ailleurs été évoqués au colloque international sur le SED le 17 mars 2018 à Paris.



*Figure 30 : Affiche du colloque international sur le syndrome d'Ehlers-Danlos*

## Entretien avec des patients

Après avoir parlé des perspectives thérapeutiques, j'ai voulu avoir un œil plus objectif sur la vie de tous les jours de ces patients. Rencontrer des personnes SED me paraissait primordial pour mieux les comprendre. Les échanges permettent de mieux cerner les différents symptômes, les prises en charge réelles ou à améliorer donc une meilleure écoute du patient dans sa vie de tous les jours. Je souhaitais également faire un peu plus connaître ce syndrome peu connu et souvent confondu avec d'autres pathologies pas toujours prises au sérieux comme la fibromyalgie. En discutant autour de moi et par le biais d'une personne proche, j'ai trouvé deux patients qui ont accepté de répondre à mes questions en toute confidentialité. J'ai contacté la première personne par téléphone et nous avons programmé un rendez-vous téléphonique. Ce rendez-vous a duré une quarantaine de minutes. Pour la deuxième personne, après appel téléphonique, je me suis déplacé à son domicile. Le contexte étant différent, le rendez-vous a duré plus longtemps. Ma stratégie adoptée a été celle de laisser les personnes parler et de les écouter. J'ai tout de même préparé un questionnaire assez précis avec une ligne directrice claire sur leur vie quotidienne et tous les deux m'ont apporté des informations complémentaires. Les personnes n'ont fait aucune difficulté pour donner leur ressenti et ont même éprouvé une certaine satisfaction devant l'intérêt porté.

### Questionnaire SED

Qui a fait le diagnostic et où ? Qui a orienté vers ce centre ?

Le médecin traitant connaissait-il le SED ou alors y a-t-il eu intervention d'autres praticiens ?

Quel a été le temps nécessaire pour arriver au diagnostic final ?

Le SED était-il le premier diagnostic ? Et si non, quel a été la première orientation ?

Le test a-t-il été juste clinique et/ou génétique ?

La famille est-elle atteinte, connaît-on des antécédents ?

Quel est le type de SED ?

Des problèmes de prise en charge sont-ils rencontrés ?

Une ALD est-elle accordée ?

Quels sont les symptômes principaux ? (Douleurs, fatigue,...)

Connaissez vous des problèmes ou une gêne dans la vie courante ? Quels sont-ils ?

Faut-il adapter la vie à la maison, au travail ?

Quels médicaments sont prescrits ? Vous apportent-ils un confort ?

Quelles sont les solutions proposées au niveau de la prise en charge ?

Le TENS est-il utilisé ?

Les vêtements compressifs sont-ils portés ?

Des séances chez le kinésithérapeute sont-elles bénéfiques ?

Portez vous différentes orthèses (semelles orthopédiques, ceinture lombaire) ?

Qu'en est-il de l'oxygène ?

### Entretien numéro 1

---

La 1<sup>ère</sup> patiente est une femme de 50 ans (Mme X).

Dans le contexte familial de Mme X, on retrouve sa sœur d'abord diagnostiquée syndrome de fatigue chronique puis un diagnostic SED hypermobile est fait en octobre 2017. Devant des problèmes de dos récurrents, de fortes fatigues et des douleurs importantes, un médecin ostéopathe lui a parlé du syndrome d'Ehlers-Danlos. Le praticien observait également une forte élasticité de la peau et même des déplacements de vertèbres. La sœur de Mme X a alors effectué elle-même des recherches et réussit à avoir une consultation avec un médecin spécialiste du syndrome d'Ehlers-Danlos.

Pour Mme X, le diagnostic de fibromyalgie a été posé en 1999. Le point départ est une algodystrophie du genou qui a persisté plus d'un an. Mise en arrêt de travail, elle se déplaçait en fauteuil. Elle était traitée par du Mestinon (un antimyasthénique). Après le diagnostic de sa sœur, elle se décide elle aussi de consulter un rhumatologue connaissant le SED.

Après une observation clinique, le diagnostic de fibromyalgie est alors éliminé. Mme X a un SED hypermobile (le plus courant). La consultation repose en effet sur la clinique car il n'existe pas de diagnostic moléculaire pour ce type de SED.

La prise en charge de cette personne est globale. Elle utilise l'oxygénothérapie avec trois séances par jour de 20 minutes avec 5 litres d'oxygène. Les vêtements compressifs sur mesure sont portés et sont très efficaces sur les jambes. Pour une personne debout toute la journée, ils permettent une résistance physique supérieure au travail. Mme X se sent mieux. L'oxygénothérapie et les vêtements compressifs sont également un gage de diagnostic, en effet si il y a une amélioration des symptômes, cela confirmera que c'est bien un SED. Elle utilise également régulièrement le TENS, elle applique du chaud ou du froid sur ses douleurs les plus importantes. Elle pratique le yoga, la relaxation, la méditation et l'autohypnose. La prise en charge comprend également les semelles orthopédiques, les chaussettes de contention. La kinésithérapie est également d'une grande aide pour cette personne. Elle a 2 séances par semaine avec 30 minutes de piscine et 30 minutes de massage en insistant sur les zones douloureuses. Au niveau médicamenteux, le Levocarnil a été essayé mais n'a pas été supporté par la patiente au niveau digestif. La prise en flacons buvables a aussi posé un problème d'observance. Les flacons sont difficiles à transporter et pas aussi discrets que peut l'être un comprimé. La patiente est très à l'écoute de toute aide pouvant lui être proposée notamment sur l'appareillage.

Pour conclure pour cette patiente : la précocité du diagnostic est importante puisqu'elle permet une meilleure écoute. De nombreuses solutions peuvent être proposées au patient pour qu'il puisse garder au maximum son activité professionnelle. On constate que la persévérance du patient est déterminante pour établir le diagnostic.

## **Entretien numéro 2**

---

Pour mon 2<sup>ème</sup> cas clinique, il s'agit d'un homme de 38ans (Mr Y).

Ses 3 enfants sont touchés par le SED et sa sœur également. La découverte du SED de cette dernière a permis de faire le lien avec les symptômes de Mr Y et de ses enfants. Devant de nombreuses entorses, des douleurs fréquentes, une grande fatigue, une peau élastique avec une cicatrisation difficile, le diagnostic de SED hypermobile a été posé pour Mr Y. Ce dernier est suivi par un médecin spécialiste à Nantes.

La prise en charge thérapeutique comprend le matelas à mémoire de forme, le coussin à mémoire de forme, l'oxygène, les semelles orthopédiques, les vêtements compressifs. L'oxygène est prescrit par le médecin traitant qui connaît bien le SED. Mr Y l'utilise à raison d'une fois par jour à l'aide d'un concentrateur. Le TENS le soulage mais que momentanément, le bienfait ne perdure pas assez longtemps pour lui. Les manipulations par les

kinésithérapeutes et les ostéopathes sont difficilement supportées et de nombreuses douleurs se font ressentir après. En ce qui concerne les médicaments, les AINS ne sont pas bien tolérés par Mr Y, des effets gastro-intestinaux se font ressentir après leur prise.

En ce qui concerne ses enfants, les vêtements compressifs, les chaussures et les semelles orthopédiques ont été prescrits. La difficulté réside dans le fait qu'il ne faut pas moins de quatre rendez vous pour obtenir les chaussures adaptées avec la prise d'empreinte, les retouches et la première paire. La prise en charge de ces chaussures pour les enfants de moins de 16 ans est à 100%. Pour le père, l'ALD n'est pas reconnue.

Mr Y se pose des questions et se renseigne sur les réseaux sociaux et sur les différentes associations.

Pour conclure pour ce type de patient, il est plus difficile d'apporter des solutions. Il est à l'écoute de nouvelles aides pour améliorer son confort de vie mais reste plus négatif. Il ne trouve pas le bénéfice thérapeutique des aides qui lui sont conseillées.

## **Bilan des entretiens**

---

Les caractéristiques du SED font qu'il n'existe pas deux patients identiques. Chacun nécessitera une prise en charge différente et spécifique. Les malades ont également des ressentis différents, comme on le remarque dans les témoignages précédents. Cela implique donc que les types de professionnels de santé impliqués seront spécifiques en fonction de la stratégie de prise en charge. Ainsi, les témoignages montrent que la patiente du 1<sup>er</sup> entretien est plus réceptive et plus à l'écoute que le patient Y. Cependant dans les deux cas, il apparaît que la solution thérapeutique mise en place reste peu ou pas satisfaisante.

J'ai tenté de me mettre à la place de ces personnes touchées par le SED, de mieux les comprendre, de connaître leur ressenti. Ce sont des patients qui ont envie de parler, qui veulent faire connaître le SED et d'en apprendre plus sur ce SED. Ils sont très à l'écoute et demandeurs de conseils pouvant améliorer leur quotidien. Ils suivent les dernières informations sur le SED par l'intermédiaire des associations comme l'AFSED, l'UNSED, le GERSED, VIVRE AVEC LE SED, un cœur pour le SED... et également par les réseaux sociaux.

Ces entretiens m'ont permis de mettre en évidence le retard et la difficulté de diagnostic du SED. Il est important de faire connaître ce syndrome aux professionnels de santé pour une prise en charge plus rapide. Elle doit être globale comme on le retrouve dans ces entretiens avec le TENS, l'oxygénothérapie, les vêtements compressifs qui sont les principales aides pour les patients SED.

## Conseils pratiques pour le pharmacien d'officine

Les patients SED ont des caractéristiques physiques et tissulaires différentes d'un patient lambda, cela peut entraîner des conséquences sur l'organisme. Donc à l'officine, il faudra être plus vigilant dans certaines situations particulières. Les patients SED ne sont pas ordinaires.

Il convient de prendre en compte la fragilité de la peau. Les patients SED présentent souvent des allergies au sparadrap et une hypersensibilité à la colle des pansements qui peut entraîner un déchirement de la peau. Des pansements les moins agressifs possibles seront utilisés comme les pansements gras ou hydrocolloïdes. Les sparadraps hypoallergéniques seront aussi privilégiés. L'utilisation de compresses non tissées (plus douces) est recommandée. En cas de plaie, il est conseillé d'utiliser un fil de suture fin non résorbable qui devra rester plus longtemps en place que chez une personne non SED car la cicatrisation est plus longue. Il est nécessaire de toujours avoir des strips pour rapprocher les bords de la plaie. En revanche il est fortement déconseillé d'utiliser de l'Elastoplast, trop adhésif pour ce type de peau. Au passage, la peau de notre patient étant fine, l'assimilation de la vitamine D est moindre. Nous pourrions conseiller une supplémentation en vitamine D sous forme de gouttes journalières plutôt que d'ampoules fortement dosées.

En ce qui concerne le sport, il faut éviter les sports violents (sport de combat, sport collectif de contact comme le football, le rugby). La natation et l'équitation semblent adaptées. Le port des orthèses est conseillé pendant l'activité sportive pour accentuer l'effet proprioceptif positif du sport. La personne doit bénéficier d'un temps de récupération plus long. Les patients SED sont davantage exposés à des accidents articulaires.

Concernant les médicaments ; le niveau de vigilance doit être supérieur. En effet, les anti-inflammatoires sont à éviter car le risque d'ulcères est important. Une protection gastrique doit systématiquement être associée si l'anti-inflammatoire est impératif.

Il existe aussi un risque accru de constipation chez les patients SED, surtout si le patient a une prescription de médicaments morphiniques. La tolérance de ces analgésiques opioïdes est très faible et peut entraîner des addictions plus fréquentes chez les personnes SED. Les effets de ces médicaments sur la proprioception seraient aussi désagréables. Un bon régime alimentaire riche en fibres permettra de limiter la constipation. Des associations avec la maladie coeliaque peuvent être constatées, elles seraient dues à un défaut de la matrice extracellulaire qui peut affecter la perméabilité de la muqueuse intestinale.

Certaines personnes SED peuvent avoir une dysmotilité (c'est à dire un estomac lent) ce qui va entraîner un retard de la vidange gastrique. La biodisponibilité est retardée. Il est donc important de faire attention lors de la délivrance d'un médicament à marge thérapeutique étroite

ou lors de la délivrance d'un nouveau médicament. Les AVK (anti-vitamines K) sont des médicaments à marge thérapeutique étroite. Ces anticoagulants sont à bien surveiller chez les patients SED qui ont un risque hémorragique plus important que les autres. Il faut également faire attention lors de la délivrance d'aspirine qui peut se faire sans ordonnance.

D'autres classes de médicaments comme les antidépresseurs peuvent être mal supportés. Bien choisis, il y a pourtant un intérêt à les utiliser à des doses faibles. A l'officine, on constate de plus en plus de prescriptions d'antidépresseurs pour une visée sur les douleurs neuropathiques (par exemple le Laroxyl en gouttes qui permet un ajustement de posologie aisée).

Pour la sphère ORL, il y a une fragilité accrue, les bronchites et les otites sont plus fréquentes avec des symptômes plus graves. Nous devons inciter notre patient à consulter lorsqu'il y a des difficultés respiratoires importantes. Dans tous les cas, les corticoïdes sont contre indiqués chez eux sur une longue période car ils entraînent une ostéopénie par atteinte plus importante du tissu conjonctif osseux. Chez les SED fumeurs, le risque d'anévrisme est plus élevé de part la fragilité des tissus. La prise en charge par la sécurité sociale des substituts nicotiques est une belle avancée pour les patients.

Nous pouvons rappeler que les vaccins ne sont pas contre-indiqués chez ces patients SED, les dons du sang non plus. Le vaccin contre la grippe est même préconisé.

Pour conclure : le pharmacien d'officine doit s'adapter à chaque patient SED. Le patient qui arrive avec une plaie à l'officine doit être dirigé vers un centre hospitalier étant donné le risque accru d'hémorragies. Si il y a des prescriptions d'anti-inflammatoires ou d'anticoagulants, le pharmacien devra être plus vigilant. D'une manière générale, le patient SED a des réactions différentes d'un patient ordinaire. Il conviendra d'agir avec prudence en milieu hospitalier notamment. La précocité du diagnostic est la clé de la prise en charge et de la qualité de vie du patient SED.

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Tableau des différentes cellules rencontrées dans le tissu conjonctif

Figure 2 : La synthèse du collagène

Figure 3 : Classification des métalloprotéinases, leur localisation chromosomique et leur substrat

Figure 4 : Les différents types de collagène

Figure 5 : Les principales maladies du collagène

Figure 6 : Alexandre Nicolaïev Tschernogobow

Figure 7 : Lauritz Edvard Ehlers

Figure 8 : Henry-Alexandre Danlos

Figure 9 : Tableau représentant les premières classifications du SED

Figure 10 : Résumé de la classification actuelle du SED

Figure 11 : Score de Beighton mesurant l'hypermobilité articulaire

Figure 12 : Photo d'une peau étirable

Figure 13 : Signes cliniques pouvant faire penser à un SED

Figure 14 : Echelle clinique somatosensorielle (ECSS) de Paris (2015) utilisée lors d'une participation à une consultation avec le Dr Brissot à RENNES

Figure 15 : Tests effectués lors de la détermination du score de Beighton : a) Flexion passive du pouce sur l'avant-bras, b) Dorsiflexion passive du 5<sup>ème</sup> doigt > 90°, c) Récurvatum coude > 10°, d) Récurvatum genou > 10°, e) Flexion du tronc – Mains à plat

Figure 16 : Certificat diagnostique du SED

Figure 17 : Questionnaire DN4

Figure 18 : TENS Eco 2 (à gauche) et personne utilisant un TENS (à droite)

Figure 19 : Le Gate control

Figure 20 : Levocarnil

Figure 21 : Dans l'ordre : Oxygène médical gazeux en bouteille, Oxygène médical liquide, Concentrateur d'oxygène

Figure 22 : Exemples de vêtements compressifs et de remboursement

Figure 23 : Orthèse plantaire pour un patient SED

Figure 24 : Chaussettes de contention classe 2

Figure 25 : Bande de type biflex

Figure 26 : Corset rigide

Figure 27 : Matelas anti-escarre

Figure 28 : K-taping

Figure 29 : La pressothérapie

Figure 30 : Affiche du colloque international sur le syndrome d'Ehlers-Danlos

## Références bibliographiques

---

- (1) **JANNA K. MOUX, GUANQING OU, and VALERIE M. WEAVER** - Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction - Nat Rev Mol Cell Biol. 2014 December ; 15(12): 771–785. PMID : 25370693
- (2) **Bertrand MACE** – Histologie - Bases fondamentales. – Omniscience 2008
- (3) **Lalita Yadav and Al.** - Matrix Metalloproteinases and Cancer – Roles in Threat and Therapy
- (4) **CLAUDE HAMONET, DUCRET L., BAEZA-VELASCO C. L., LAYADI K** - Ehlers-Danlos-Tschernogobow Histoire contrariée de la maladie - HISTOIRE DES SCIENCES MEDICALES - TOME L - N° 1 – 2016
- (5) **BEIGHTON P, De Paepe A., Steinman B. & Al.**, « *Ehlers-Danlos syndrome : revised nosology* », Villefranche 1997, Am. J. Med, Genet, 1998, 77, 33-7.
- (6) **MALFAIT et. Al.** – The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes – American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics) 175C:8-26 (2017)
- (7) **KARELLE BENISTAN** – Les syndromes d’Ehlers Danlos : classification, diagnostics différentiels et traitements – Douleurs : Evaluation – Diagnostic – Traitement, Volume 19, Issue 4, September 2018, Pages 161-165
- (8) **D.-P.GERMAIN** - Les syndromes d’Ehlers-Danlos – Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 144, Issue 12, December 2017, Pages 744-758
- (9) **CLAUDE HAMONET, I. BROCK, St. POMMERET, S. POMMERET, R. AMORETTI, C. BAEZA-VELASCO, A. METLAINE** - Syndrome d’Ehlers-Danlos (SED) type III (hypermobile): validation d’une échelle clinique somatosensorielle (ECSS-62), à propos de 626 cas - Bull. Acad. Natle Méd., 2017, 201, n<sup>OS</sup> 1-2-3, 405-415, séance du 28 février 2017
- (10) **C.HAMONET, D.GROSSIN** – Rétractions musculo-tendineuses et syndrome d’Ehlers-Danlos – Journal de Réadaptation Médicale : Pratique et Formation en Médecine Physique et de Réadaptation Volume 36, Issue 3, September 2016, Pages 168-170



(11) **C.HAMONET** – Le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) : une entité clinique et génétique insolite, orpheline, handicapante et mal connue dont la rareté doit être remise en question – J.Réadapt.Méd., 2007, 27, n°2-3, pp.64-68

(12) **C.HAMONET, A.GOMPEL, Y.RAFFRAY, J-D.ZEITOUN, M.DELARUE, E.VLAMYNCK** – Les multiples douleurs du syndrome d'Ehlers-Danlos. Description et proposition d'un protocole thérapeutique. – Douleurs : Evaluation - Diagnostic – Traitement, Volume 15, Issue 6, December 2014, Pages 264-277

(13) **G.MAZALTARINE, C.HAMONET** - Premières expériences d'une consultation antidouleur dans un service de médecine physique et de réadaptation à propos du syndrome d'Ehlers-Danlos – Journal de Réadaptation médicale : Pratique et Formation en Médecine Physique et de Réadaptation, Volume 28, Issue 1, April 2008, Pages 33-39

(14) **C.HAMONET, P. CESARO** - Syndrome d'Ehlers-Danlos et dystonie. Effet positif de l'Amantadine – La Presse Médicale, Volume 43, Issue 9, September 2014, Pages 1017-1018

(15) **C.HAMONET et Al.** – manifestations respiratoires dans le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED). Nouveaux apports thérapeutiques – Journal de Réadaptation Médicale : Pratique et Formation en Médecine Physique et de Réadaptation, Volume 36, Issue 1, February 2016, Pages 56-61

(16) **C.HAMONET, R.LAOUAR, M.VIENNE, R.BRISSOT, J.-C.BERNARD, A.COMBERG** – Vêtements compressifs et syndrome d'Ehlers-Danlos. Etude multicentrique et prospective sur 49 personnes du handicap avec le Handitest – Journal de réadaptation médicale 2010; 30:184-191

(17) **GROSSIN D., DAENS S.** – Le syndrome d'Ehlers-Danlos et le Syndrome d'Activation Mastocytaire : le SAMED – Rev Med Liege 2018; 73 : 2

(18) **C.HAMONET et. Al.** – Hypermobilité, syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) et performances sportives - Journal de Traumatologie du Sport, Volume 33, Issue 2, June 2016, Pages 80-87

(19) UNSED (Union Nationale des Syndromes d'Ehlers-Danlos) : Vos droits, les ALD.  
<http://www.unsed.org/pages/vos-droits/ald.php> consulté le 09/10/2018.

(20) **HAMONET CI.** - Le chirurgien orthopédiste et le Syndrome d'Ehlers-Danlos - Maîtrise orthopédique, N° 194, Mai 2010, pp. 10-18.

(21) **Dr Patrick COLLIGNON, M.D., Ph.D** – La spécificité du syndrome d'Ehlers-Danlos chez l'enfant

(22) **R.MARIE, A.-F.DALMAS, J.COROUGE** – Syndrome de Ehlers-Danlos et grossesse – Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, volume 33, Supplement 2, September 2014, Page A324

(23) **I.MOUSSAID** - Syndrome d'Ehlers Danlos type II découvert lors d'une césarienne : que faire ? – Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, Volume 29, Issue 11, November 2010, Pages 829-830

(24) **A.STALLA-BOURDILLON** - Césarienne programmée chez une patiente présentant une maladie d'Ehlers-Danlos de type vasculaire – Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, Volume 31, Issue 3, March 2012 , Pages 265-266

(25) **J.COHEN-LEVY, N.COHEN** - Une hyperlaxité douloureuse (le syndrome d'Ehlers-Danlos) - Revue Orthop Dento Faciale 2014; 48:431-437

(26) **M. DELARUE et Al.** – Syndrome d'Ehlers-Danlos : à propos d'un cas - Med Buccale Chir Buccale 2010; 16:119-124

(27) **P.POTIN, G.PUGNET, E.DUFRANC L.ASTUDILLO, C.THOMAS, P.ARLET et Al.** – Syndrome d'Ehlers-Danlos et adalimumab : une efficacité surprenante – La Revue de Médecine Interne – Volume 37, Supplement 1, June 2016, Page A168

(28) **E.MESSAS** – Le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire - Journal des Maladies Vasculaires – Volume 39, Issue 2, March 2014, Page 100

(29) **ONG KT, PERDU J, DE BACKER J, BOZEC E, COLLIGNON P, EMMERICH J** - Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome : a prospective randomised, open, blinded- endpoints trial – Lancet 2010 Oct 30; 376(9751): 1476-84

(30) **Xavier JEUNEMAITRE** - Protocole ARACADE : Blocage du récepteur de l'angiotensine 2 dans le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, étude débutée en 2015. <http://www.maladies-vasculaires-rares.fr/nouveau-protocole-de-recherche-therapeutique-arcade> consulté le 15/10/2018

(31) **TAE H.-J. et AI** – Chronic treatment with a broad-spectrum metalloproteinase inhibitor, doxycycline, prevents the development of spontaneous aortic lesions in a mouse model of vascular Ehlers-Danlos syndrome – J Pharmacol Exp Ther, 2012 Oct ; 343(1) : 246-251

(32) **M. ROPARS et A. LE FLOCH.** - Etude deux chercheurs Rennais – Left-right asymmetry of the Maxwell spot centroids in adults without and with dyslexia – Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences ; 10/25/2017 Vol. 284, Issue 1865, p1-10, 10p

NOM et Prénom :

LE BELLEC Vincent

**DECLARATION SUR L'HONNEUR**

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre manuscrit de thèse de docteur en pharmacie je me rendais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de thèse sera automatiquement annulée ou suspendue dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université,

J'atteste sur l'honneur ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations mises entre guillemets dans le texte ou de tableaux et schémas, et référencés dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main :** « j'atteste sur l'honneur avoir connaissances des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète »

**Signature de l'étudiant(e)**

*j'atteste sur l'honneur avoir connaissances des suites disciplinaires ou pénales que j'encours, en cas de déclaration erronée ou incomplète*



NOM et Prénom : LE BELLEC Vincent

TITRE DE LA THESE

Syndrôme d'Ellers-Danlos : Etat des  
lieux des connaissances et perspectives  
de recherche.

- 5 NOV. 2018

Rennes, le 16/10/2018

Le Président de thèse :

L. SPARTEL

Le Directeur de thèse :

E. LE FERREC

VU et Permis d'imprimer

Le Président de l'Université de Rennes1.

D. ALIS  
D.ALIS

**LE BELLEC Vincent – Syndrome d'Ehlers Danlos : Etat des lieux des connaissances et perspectives de recherche**

67 feuilles, 30 illustrations, 30 cm.- Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2018 ; N° .

## Résumé français

Le syndrome d'Ehlers Danlos est un groupe de maladies génétiques, systémiques liées à une anomalie du tissu conjonctif. Le tissu conjonctif est présent presque partout dans l'organisme et exerce une fonction de soutien. Il existe différents types de syndrome d'Ehlers Danlos qui sont liés le plus souvent à une anomalie d'un constituant du tissu conjonctif qui est le collagène.

Cette thèse permet de remettre à jour les connaissances sur le syndrome d'Ehlers Danlos avec des fiches résumées de la nouvelle classification. Elle permet aussi de faire un point sur les différentes prises en charge possible pour ce syndrome n'ayant pas de traitement curatif.

## Résumé anglais

Ehlers Danlos syndrome is a group of genetic and systemic diseases linked to a connective tissue abnormality. The connective tissue is present almost everywhere in the body and has a supporting function. There are different types of Ehlers Danlos syndrome that are most commonly related to an abnormality of a connective tissue constituent that is collagen.

This thesis allows to update the knowledge on the syndrome of Ehlers Danlos with summarized cards of the new classification. It also allows to make a point on the various possible care for this syndrome having no curative treatment.

Rubrique de classement : SYNDROME

Mots-clés : syndrome Ehlers-Danlos, tissu conjonctif, collagène, anomalie génétique

Mots-clés anglais MeSH : Ehlers Danlos syndrome, connective tissue, collagen, genetic abnormality

Président : Madame SPARFEL

JURY :  
Assesseurs : Mr LE FERREC [directeur de thèse]  
Mme DOLLO Nicole [Juge]  
Mme LECUYER Anne [Juge]