

# ***Communication à l'Académie nationale de Médecine, Paris le 28 février 2017***

## **Syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) type III (hypermobile): validation d'une échelle clinique somatosensorielle (ECSS-62), à propos de 626 cas.**

### ***Ehlers-Danlos Syndrome type III (hypermobile): clinical somatosensorial scale (SSCS-62) validation, about 626 patients***

Hamonet C.<sup>1, 2, 3</sup>, MD, PhD, Brock I.<sup>2, 3</sup>, MD, Pommeret St<sup>5</sup>, PhD, Pommeret S.<sup>3</sup>, Amoretti R.<sup>2,3</sup>, MD, Baeza-Velasco C.<sup>6</sup>, PhD, Metlaine A.<sup>3,4</sup>, MD

1-Faculté de Médecine de Créteil 8, rue du Général Sarail 94000 Créteil, France. 2-Ellasanté, 29bis rue d'Astorg, 75008 Paris. 3-Groupe d'Etudes et de Recherche sur le syndrome d'Ehlers-Danlos (Gersed) 205 rue Magenta, 40660 Moliets France. 4-Centre national de référence des maladies rares du sommeil et de la vigilance, Hôtel-Dieu de Paris, 1 place du Parvis Notre-Dame, 75004 Paris-EA7330 VIFASOM- Université Paris-Descartes. 5-Société Chimique de France, 28 rue Saint Dominique, 75007 Paris. 6-Laboratoire de psychopathologie et processus de santé, Institut de Psychologie, Université Paris Descartes, Institut de Psychologie, 71, avenue Edouard Vaillant, 92774 Boulogne-Billancourt Cedex.

**Résumé:** Le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) est très tardivement diagnostiqué et souvent confondu avec d'autres pathologies. L'absence de test génétique de cette maladie héréditaire, dans sa forme commune hypermobile (type III), impose de s'appuyer sur des signes cliniques fiables. Nous proposons une nouvelle échelle diagnostique de 62 items. Une très forte corrélation existe entre 4 groupes de symptômes: cutanés, proprioceptifs, dysautonomiques et sensoriels, preuve de l'homogénéité du tableau clinique. La validité de la grille est démontrée en comparant la cohorte des 626 patients SED avec 826 sujets sains et 206 patients consultant en soins primaires.

**Mots-clés:** Syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) type III, hypermobilité articulaire, proprioception, échelle clinique, diagnostic clinique, iatrogénie, hémorragies.

**Abstract:** Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) is typically characterized by a long delay until diagnosis can be consistently reported or maybe it is often under or misdiagnosed. The absence of genetics tests for this hereditary disease - especially in the common form of hypermobile (type III) - demands a diagnosis based on trustworthy clinical criteria and method. The purpose of this study is to present and validate a new diagnostic scale of 62 clinical items in order to raise the efficiency the efficiency of the diagnosis of EDS/III. Our results show a strong correlation among four categories of symptoms: cutaneous, proprioceptive, dysautonomic and sensorial. This indicates a consistent clinical picture. The validity of the scale has been also tested in cross-sectional study comparing a group of 626 EDS/III patients to 826 healthy controls and 206 primary care patients.

**Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

#### **Adresses de l'auteur principal:**

8 chaussée de l'étang 94160 Saint-Mandé. [pr.hamonet@Wanadoo.fr](mailto:pr.hamonet@Wanadoo.fr)

#### **INTRODUCTION**

Initialement décrit par Tschernogobov à Moscou en 1891 et par Ehlers, à Copenhague, en 1900, confondu par Danlos (Paris, 1908) avec le pseudoxanthome élastique, le syndrome d'Ehlers-Danlos est actuellement tardivement diagnostiqué (20 ans de retard moyen dans notre série). Il est sous-diagnostiqué malgré son incidence élevée ce qui expose à des complications qui peuvent être graves

et mettre la vie en danger par méconnaissance de la fragilité tissulaire [1,2]. Les descriptions incomplètes, la très grande richesse des symptômes, liée au caractère systémique de l'atteinte du tissu conjonctif, la négativité des explorations paracliniques, la variabilité dans le temps, la fausse réputation de bénignité faisant considérer le syndrome comme une curiosité de la nature plutôt qu'une maladie et la résistance aux traitements, éloignent le médecin du diagnostic face à une pathologie qu'il ignore ou qu'il a apprise de façon fractionnée. Le résultat est une exclusion médicale et sociale qui, font du syndrome d'Ehlers-Danlos un problème de santé publique préoccupant. Selon la classification de Villefranche le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) est "une famille hétérogène de plusieurs maladies génétiques du tissu conjonctif ayant en commun la triade clinique hyperextensibilité cutanée, hyperlaxité articulaire et fragilité tissulaire". Six formes différentes sont décrites. L'hyperlaxité qui a pris une place trop importante dans l'identification du syndrome est mesurée à l'aide du test de Beighton et définie par un score supérieur à 4/9 [3]. Pour certaines formes, des mutations génétiques ont été identifiées, c'est le cas pour la mutation Col 3 A1 dans le SED vasculaire ou type IV [4]. Dans la forme hypermobile du syndrome d'Ehlers-Danlos ou type III, l'absence de marqueur biologique conditionne une approche clinique basée sur une critériologie hétérogène parfois controversée [5]. À côté des signes historiques, la symptomatologie apparaît beaucoup plus riche comme en témoignent les publications de ces dernières années [6,7]. Dans le cadre d'une consultation spécifique Ehlers-Danlos mise en place, dès 1998, nous avons extrait 626 patients d'une cohorte de 2.577 personnes diagnostiquées SED hypermobile. Nous avons constaté que la présentation clinique de ces patients se caractérisait, bien au-delà des descriptions classiques, par un tableau clinique polymorphe, associant de multiples symptômes (douleurs, fatigue, troubles proprioceptifs moteurs, respiratoires, digestifs, ORL, visuels, bucco-dentaires, cognitifs, dysautonomie, hémorragies, ...). Nos données sont corroborées par celles d'autres équipes [8-10]. Ces observations ont permis de construire une hypothèse *uniciste* basée sur un désordre diffus du système somatosensoriel touchant aussi bien la sensibilité somatique (épicritique, protopathique ou proprioceptive) que la sensibilité viscérale et le système neurovégétatif mais également les sensorialités visuelle, auditive, olfactive et vestibulaire. Cette démarche rejoint celle d'autres auteurs [11, 12]. Dans le prolongement de cette hypothèse et, à l'appui des observations cliniques systématiques, une échelle clinique a été mise au point, dès 2005, et finalisée en 2014. Cette grille d'observation clinique est un questionnaire semi dirigé évaluant 79 items (tableaux I et II) selon une échelle de Likert de sévérité des symptômes. L'objectif est de définir une typologie clinique plus complète de la maladie et d'identifier un phénotype stable.

## **METHODE**

### **Description de l'échelle clinique somatosensorielle du Syndrome d'Ehlers-Danlos: (EECS)**

L'observation clinique de 2.577 patients diagnostiqués syndrome Ehlers-Danlos hypermobile a permis de mettre en évidence un large corpus de symptômes communs à une majorité de patients. Nous avons construit une grille d'évaluation (tableaux I et II) regroupant 79 manifestations cliniques (subjectives et objectives) qui ont été classées en 16 familles: douleurs, fatigue, troubles du sommeil, désordres articulaires et de la motricité, manifestations cutanées, dysautonomie, altérations cardio-vasculaires, tendance hémorragique, troubles digestifs et abdominaux, troubles vésico-phinctériens, désordres bucco-dentaires, manifestations ORL, troubles visuels, manifestations respiratoires, sexualité et procréation et troubles cognitifs.

En partant de la notion de fragilité tissulaire et de dysproprioception, les données cliniques ont été regroupées en 6 axes: **1**-fragilité de la peau, des phanères et des dents, **2**-tendance hémorragique, **3**-désordres proprioceptifs sensitifs et sensorimoteurs, incluant le contrôle respiratoire et la sensibilité (douleurs),

**4**-dysautonomie dont la fatigue, les troubles digestifs et vésico-sphinctériens, **5**-troubles de la perception sensorielle (audition, vision, olfaction, contrôle vestibulaire de l'équilibre), **6**-troubles cognitifs. L'évaluation effectuée lors d'un entretien clinique dirigé par le

médecin permet de quantifier chaque symptôme et signe d'examen selon une échelle de sévérité de Likert cotée de 0 (absence) à 4 (très important).

### Modélisation mathématique de l'échelle

Un coefficient de pondération a été affecté à chacune des 79 manifestations cliniques figurant dans l'échelle. Les symptômes 1, 31, 32, 33, 45, 53, 73 et 77 ne sont affectés à aucun axe (tableaux I et II). Les autres symptômes ne sont affectés qu'à un seul axe de la maladie. L'intensité d'un axe de la maladie est définie comme une combinaison linéaire des notes des symptômes qui le composent :

$$I_{Axe\ i} = \frac{\sum_{j=1}^{16} \sum_{k=1}^{N_j} \delta(S_j^k) S_j^k \cdot {}^i P_j^k}{\sum_{j=1}^{16} \sum_{k=1}^{N_j} \delta(S_j^k) \cdot {}^i P_j^k} \quad \text{équation 1}$$

Où :  $I_{Axe\ i}$  est l'indice de sévérité de l'Axe  $i$  ;  $N_j$  est le nombre de symptômes de la famille  $j$  ;  ${}^i P_j^k$  est la pondération du symptôme  $k$  de la famille  $j$  dans l'Axe  $i$  ;  $S_j^k$  est la note du symptôme  $k$  de la famille  $j$  ;  $S_j^k$  vaut 0, 1, 2, 3 ou 4 si le symptôme est noté ou N/A si le symptôme n'est pas noté ;  $\delta(S_j^k)$  vaut 0 si le symptôme  $k$  de la famille  $j$  n'est pas noté et 1 s'il est noté.

Avec cette définition, l'indice de sévérité de l'Axe  $i$  est un nombre compris entre 0 et 4.

### Description de l'étude cas témoins

Afin de valider l'échelle clinique, nous avons réalisé une étude transversale cas témoins comparant 626 patients suivis pour la forme hypermobile de SED (groupe SED), un groupe de 826 témoins (groupe témoins) et à un groupe de 206 patients, suivis en soins primaires, consultant en médecine générale ou de spécialité (groupe MGS), pour une autre pathologie que le syndrome d'Ehlers-Danlos. Les témoins sains sont issus d'une cohorte de 3.528 salariés du secteur tertiaire, vus en consultation systématique de médecine du travail.

### Données démographiques

Dans le groupe SED, l'âge moyen est de 32,7 ans  $\pm$  16,99 ; il comprend 124 hommes et 502 femmes (ratio F/H : 4,1). Les âges extrêmes sont 2 ans et 72 ans. Dans le groupe témoins, l'âge moyen est de 31,4 ans  $\pm$  8,27 ; il comprend 408 hommes et 418 femmes (ratio F/H : 1,02). Les âges extrêmes sont 20 ans et 62 ans. Dans le groupe MGS, l'âge moyen est de 55,3 ans  $\pm$  15,95 ; il comprend 109 hommes et 97 femmes (ratio F/H : 0,89). Les âges extrêmes sont 5 ans et 92 ans.

## RESULTATS

En utilisant l'équation 1 et les facteurs de pondération des tableaux I et II, il est possible de calculer pour chaque patient son indice de sévérité suivant chacun des axes. L'analyse statistique montre que les distributions des indices de sévérité sur les axes 1, 3, 4 et 5 sont semblables. On observe que les valeurs des indices de sévérité des axes 1, 3, 4 et 5 sont corrélées deux à deux. Ces observations sont corroborées par l'analyse en composantes principales des axes 1, 3, 4 et 5 qui montre que la première valeur propre est supérieure à 3 indiquant la présence d'un mode dominant. Les axes 2 et 6 ne sont pas corrélés. L'absence de corrélation est expliquée par la difficulté d'apprécier les scores d'hémorragie ou de troubles cognitifs qui demandent une analyse clinique plus complète. En effet, l'échelle de Likert est peu adaptée à la quantification des manifestations cliniques que ces deux axes regroupent. La modélisation mathématique de notre échelle (l'équation 1 et facteurs de pondération tableaux I et II) nous autorise à calculer pour chaque patient son indice de sévérité suivant chacun des axes.

### Construction des critères de typicité et d'intensité

Les axes 1, 3, 4 et 5 sont corrélés chez les patients atteints de SED et, *a priori*, indépendants pour des personnes n'ayant pas le SED. Il s'agit donc d'une corrélation caractéristique du groupe des patients SED. Ils définissent un espace à 4 dimensions dont les propriétés géométriques peuvent être utilisées pour introduire à la fois une mesure de la typicité et une mesure de la sévérité de la maladie. À tout patient, on peut associer un point  $P$  dans cet espace à 4 dimensions dont les

coordonnées ( $x = I_{Axe 1}$ ;  $y = I_{Axe 3}$ ;  $z = I_{Axe 4}$ ;  $t = I_{Axe 5}$ ) sont ses indices de sévérité sur les axes 1, 3, 4 et 5. Bien évidemment, le point origine (0, 0, 0, 0) représente le sujet parfaitement sain. L'analyse en composantes principales a montré qu'un mode dominait ce qui justifie de réaliser une régression linéaire dans cet espace à 4 dimensions à partir de l'ensemble des 626 cas. Par hypothèse, cette droite doit passer par le point origine (patient parfaitement sain). Cette droite peut être interprétée comme la droite du SED typique. Cette droite qui passe par l'origine est définie par son vecteur directeur unitaire  $\mathbf{u}$  :

$$\mathbf{u} = (0,522 ; 0,486 ; 0,515 ; 0,475)$$

Pour un patient donné,  $P$ , l'indice de sévérité est défini comme le produit scalaire du vecteur  $\mathbf{OP}$  par le vecteur  $\mathbf{u}$  :

$$I_{SED} = \mathbf{OP} \cdot \mathbf{u} \quad \text{équation 2}$$

Cet indice de sévérité varie entre 0 et 8.

On peut alors définir la distance de ce patient à la droite du SED comme :

$$d_{SED} = \|\mathbf{OP} - (\mathbf{OP} \cdot \mathbf{u}) \mathbf{u}\| \quad \text{équation 3}$$

Les résultats permettent de classer les patients du groupe SED selon :

- i) la typicité en 3 catégories: expression clinique riche ( $d_{SED} < 1$ ), importante ( $1 \leq d_{SED} < 2$ ) et discrète ( $2 \leq d_{SED}$ ) ;
- ii) la sévérité en 4 catégories: absence de diagnostic ou SED au stade pré-clinique ( $I_{SED} < 2$ ), SED moyen ( $2 \leq I_{SED} < 4$ ), SED sévère ( $4 \leq I_{SED} < 6$ ) et SED très sévère ( $6 \leq I_{SED} < 8$ ).

### Comparaison des groupes SED, témoins et MGS

La figure 1 permet de visualiser comment se placent les 626 cas de l'étude, les 826 témoins ainsi que les 206 patients MGS dans le plan  $I_{SED}$ ,  $d_{SED}$ . On remarque une forte dissociation entre le positionnement des groupes témoins et MGS et le groupe des patients SED. On remarque aussi la très forte homogénéité du groupe SED. En effet, en regroupant les données de la figure 1 en trois catégories, on observe la répartition suivante (en pourcentage de chacun des groupes) :

1. ( $I_{SED} < 2$ ) : 7,2% du groupe SED, 97,1% du groupe MGS et 99,6% du groupe témoins,
2. ( $I_{SED} > 2$  &  $d_{SED} < 2$ ) : 92,5% du groupe SED, 2,9% du groupe MGS et 0,4% du groupe témoins,
3. ( $I_{SED} > 2$  &  $d_{SED} > 2$ ) : 0,3% du groupe SED, 0,0% du groupe MGS et 0,0% du groupe témoins.

Les patients SED se positionnent de manière homogène sur le graphique. En revanche, les groupes témoins sains et MGS sont en deçà des «zones de diagnostic».

### DISCUSSION

Notre étude est la première à explorer cliniquement de manière aussi large un groupe important de patients avec un diagnostic de syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile. Son intérêt réside principalement dans sa capacité à mettre en évidence l'homogénéité du groupe de patients étudiés. Elle contraste avec l'hétérogénéité de l'expression clinique de la maladie. L'originalité tient à la démarche qui part de la clinique en formulant l'hypothèse que les patients venus consulter ont un socle pathogénique commun constitué par une anomalie du tissu conjonctif. L'échelle d'évaluation clinique est construite sur l'hypothèse d'un désordre somesthésique intégrant autant la sensibilité tactile, thermique et douloureuse que la sensibilité viscérale ainsi que le système neurovégétatif et également les sensorialités visuelle, auditive, olfactive et vestibulaire. Nous constatons que seuls 2 axes sur 6 (tendance hémorragique et troubles cognitifs) ne sont pas corrélés. Ces résultats tendent à suggérer que ces deux axes doivent être explorés de manière plus approfondie et faire l'objet d'évaluations parallèles plus précises notamment sur le plan cognitif. Nous constatons surtout que 92,8% des patients du groupe SED se trouvent ( $I_{SED} > 2$ ) dans la zone pathologique versus 0,4% du groupe témoins et 2,9% du groupe MGS. Seuls 7,2% des patients du groupe SED pourraient être considérés comme de faux positifs (ou à un stade infraclinique). Sur ces 45 cas, 32 ont été reçus dans le cadre d'une consultation familiale, 8 ont un indice de sévérité  $I_{SED}$  supérieur à 1,5 et il reste donc 5 "faux positifs" (pas d'antécédents familiaux et indice de sévérité faible) soit 0,8% de la cohorte. Trois témoins pourraient être considérés comme de "faux négatifs" (ou des SED non détectés). Ces caractéristiques en font un outil très intéressant pour le clinicien. Nous constatons que

notre échelle a des caractéristiques proches des critères de Brighton proposés par Grahame [7] qui donnent une place importante à l'hypermobilité articulaire. Cependant cet auteur et Tinkle [13] estiment qu'il existe une distinction abusive entre le syndrome d'hypermobilité articulaire et le Syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile. Cette distinction s'efface si on se place d'un point de vue somatosensoriel qui permet une approche clinique plus globale. Dans le groupe témoins, on observe que 4,1% (2,2% d'hommes et 5,5% de femmes) de la population ont un score de Beighton supérieur à 4. En revanche selon l'ECSS-62 on ne détecte que 0,4% de la population générale qui serait atteinte du SED soit une prévalence 10 fois plus faible. Cela permet de confirmer l'utilité de cette approche dans l'évaluation de la forme hypermobile du SED. Les données bibliographiques sur la forme hypermobile confirment son caractère clinique hétérogène, mettant en évidence le caractère multisystémique, touchant l'appareil digestif [14], la proprioception [11,12,] et le système neurovégétatif [15]. Nos données confirment l'aspect polymorphe de la symptomatologie et mettent en évidence une corrélation entre les symptômes. Ceci permet de conclure à une homogénéité de notre population de patients. L'association de manifestations digestives, proprioceptives ou végétatives n'est pas liée au hasard. C'est un fait nouveau qui doit permettre de reconsidérer le concept de SED hypermobile et de l'élargir.

## CONCLUSION

Cette étude fait apparaître une homogénéité des symptômes observés dans une cohorte de 626 patients diagnostiqués syndrome d'Ehlers-Danlos type III. La constatation de la corrélation entre 4 ensembles de symptômes, classés selon une hypothèse physiopathologique (fragilité, troubles proprioceptif), permet d'affirmer que le patient examiné appartient bien au groupe des personnes avec un syndrome d'Ehlers-Danlos. Sa validité est renforcée par la comparaison avec deux groupes témoins (sains ou atteints d'une autre pathologie). 62 items sont retenus (8 pour l'axe 1, 20 pour l'axe 3, 25 pour l'axe 4 et 9 pour l'axe 5). Nous proposons le nom d'Echelle Clinique et Somatosensorielle du SED (ECSS-62). Il reste à déterminer, avec précision la frontière entre les patients SED avérés ( $I_{SED} > 2$ ) et les personnes saines ( $I_{SED} < 1$ ). Cette frontière sera une fonction de l'intensité et de la typicité. Cette étude est une étape et la clinique doit, au-delà des troubles cognitifs, s'enrichir des aspects comportementaux et psychoaffectifs. Cette échelle confirme que notre groupe de patients est phénotypiquement stable et homogène. C'est un outil clinique qui pourrait avoir un intérêt pour de futures approches génétiques et notamment des études d'associations pangénomiques (GWAS) sur cette population de patients.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Hamonet C, Ducret L, Baeza-Velasco C, Layadi K. (2016) Ehlers-Danlos-Tschernogobow : histoire contrariée de la maladie. *Hist Sci Med.* 2016;50 :29-41.
- [2] Kirk JH, Ansell BA, Bywaters EGL. The hypermobility syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1967;26 :419-25.
- [3] Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ., Ehlers-Danlos syndromes : revised nosology, Villefranche, 1977. *Am J Med Genet.* 1998;77 : 31-7.
- [4] Pepin M, Scharze U, Superti-Fuga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Eng J Med.* 2000;342(10) :673-80.
- [5] Remvig L, Jensen DV, Ward RC. Are diagnostic criteria for general joint hypermobility and benign joint hypermobility syndrome based on reproducible and valid tests? A review of the literature. *J Rheumatol.* 2007;34 :798-803.
- [6] Mishra MB, Ryan P, Atkinson P, et al. Extra-articular features of benign joint hypermobility syndrome. *Br J Rheumatol.* 1996;35 :861-6.
- [7] Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumat.* 2000;27 :1777-9.
- [8] Gazit Y, Nahir AM, Grahame R, Jacob G. Dysautonomia in the hypermobility syndrome. *Am J Med.* 2003;115 :33-40. 12.

- [9] Zeitoun JD, Lefevre JH, de Parades V, Séjourné C, Sobhani I, Coffin B, Hamonet C. Functional digestive symptoms and quality of life in patients with Ehlers-Danlos syndrome : results of a national cohort study on 134 patients. PLoS One. 2013; 22;8 (11) :e80321.
- [10] Hugon-Rodin J, Lebègue G, Becourt S, Hamonet C, Gompel A. Gynecologic symptoms and the influence on reproductive life in 386 women with hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome : a cohort study. Orphanet J Rare Dis. 2016;13 :11(1) :124.
- [11] Mallik AK, Ferrell WR, McDonald AG, Sturrock RD. Impaired proprioceptive acuity at the proximal interphalangeal joint in patients with the hypermobility syndrome. Br J Rheumatol. 1994;33 :631-7.
- [12] Hall MG, Ferrell WR, Sturrock RD, Hamblen DL, Baxendale RH. The effect of the hypermobility syndrome on knee joint proprioception. Br J Rheumatol. 1995;34 :121-5.
- [13] Tinkle BT, Bird HA, Grahame R, Lavalley M, Levy HP, Silience D. The hypermobility *type of* Ehlers-Danlos syndrome and the joint hypermobility syndrome. Am J Med Genet A. 2009;149A(11) :2368-70.
- [14] Castori M, Morlino S, Pascolini G, Blundo C, Grammatico P. Gastrointestinal and nutritional issues in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. Am J Med Genet C. 2015;169C(1) :54-75.
- [15] De Wandele I, Rombaut L, Leybaert L, Van de Borne P, De Backer T, Malfait F, de Paepe A, Calders P. Dysautonomia and its underlying mechanisms in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. Semin Arthritis Rheum. 2014;44(1) :93-100.

Tableau I : Liste des symptômes et des pondérations suivant les axes (partie 1 de la famille « Douleurs » à la famille « Tendance hémorragique »)

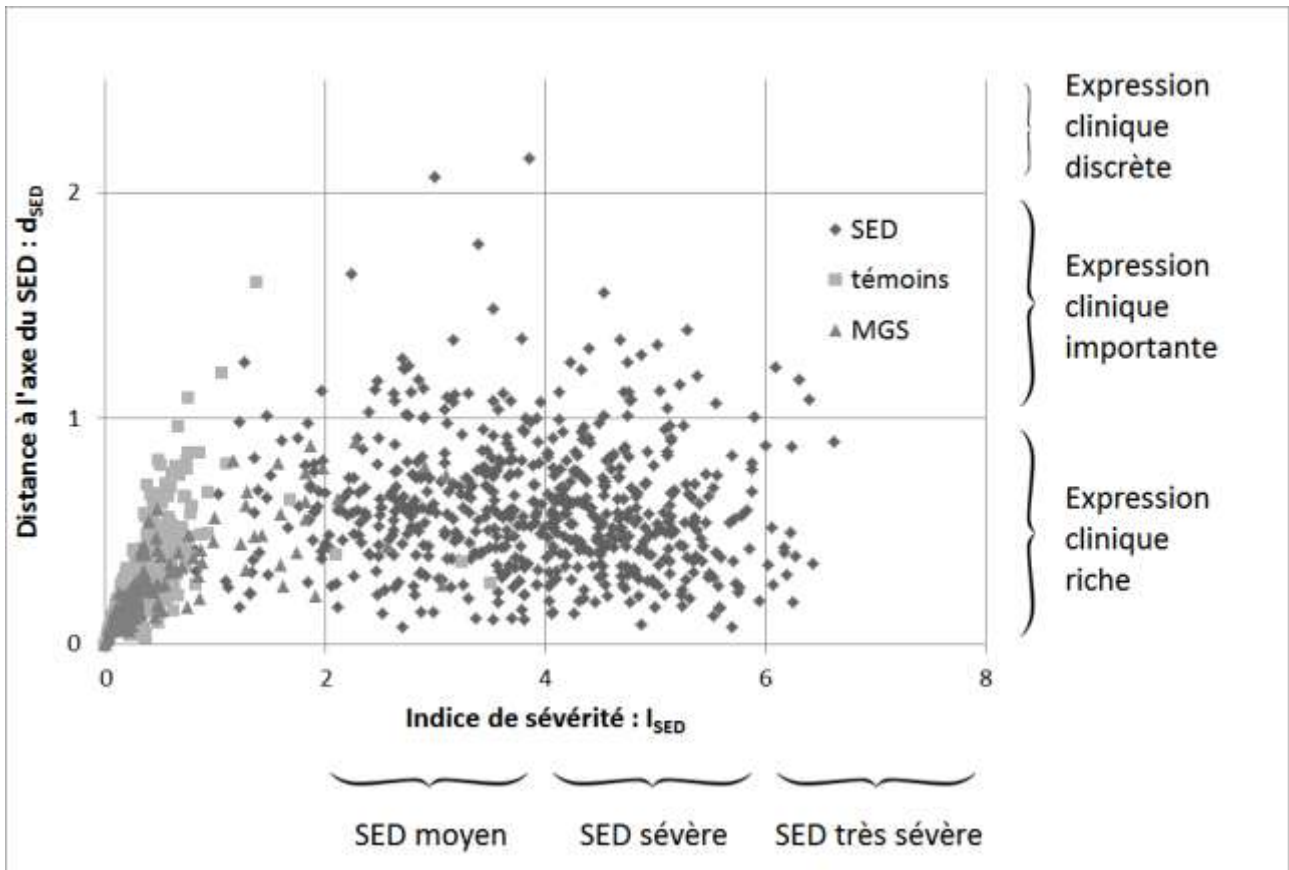
Famille	Nom	N°	Axe 1	Axe 2	Axe 3	Axe 4	Axe 5	Axe 6
Douleurs	Appréciation globale	1	-	-	-	-	-	-
	Articulaires ou périarticulaires	2	-	-	1,26	-	-	-
	Musculaires, crampes	3	-	-	1,50	-	-	-
	Abdominales	4	-	-	-	1,00	-	-
	Génitales	5	-	-	-	1,69	-	-
	Cage thoracique	6	-	-	1,51	-	-	-
	Hyperesthésie cutanée	7	2,10	-	-	-	-	-
	Migraines	8	-	-	-	1,62	-	-
Fatigue		9	-	-	-	3,00	-	-
Troubles du sommeil		10	-	-	2,33	-	-	-
Désordres articulaires & de la motricité	Hypermobilités articulaires	11	-	-	1,00	-	-	-
	Rétractions ischio-jambiers	12	-	-	1,37	-	-	-
	Entorses ou pseudo-entorses	13	-	-	1,00	-	-	-
	Subluxations / luxations	14	-	-	1,42	-	-	-
	Troubles proprioceptifs	15	-	-	1,24	-	-	-
	Scoliose	16	-	-	3,00	-	-	-
	Rétractions plantaires	17	-	-	1,83	-	-	-
	Dystonie	18	-	-	2,47	-	-	-
Manifestations cutanées	Finesse et transparence de la peau	19	2,45	-	-	-	-	-
	Cicatrisation difficile	20	1,37	-	-	-	-	-
	Vergetures	21	1,08	-	-	-	-	-
	Hyperétirabilité	22	1,27	-	-	-	-	-
Dysautonomie	Frilosité	23	-	-	-	1,52	-	-
	Intolérance à la chaleur	24	-	-	-	1,83	-	-
	Fièvres inexplicables	25	-	-	-	1,00	-	-
	Sudation abondante	26	-	-	-	1,00	-	-
	Sécheresse buccale	27	-	-	-	3,00	-	-
	Tachycardie	28	-	-	-	3,00	-	-
	Hypotension	29	-	-	-	1,94	-	-
	Troubles vasculaires des extrémités	30	-	-	-	2,21	-	-
Altérations cardio-vasculaires	Modification morphocardiaque	31	-	-	-	-	-	-
	Altérations des artères	32	-	-	-	-	-	-
	Ectasies veineuses	33	-	-	-	-	-	-
Tendance hémorragique	Hémorragies cutanées	34	-	3,00	-	-	-	-
	Hémorragies nasales	35	-	3,00	-	-	-	-
	Hémorragies gingivales	36	-	3,00	-	-	-	-
	Hémorragies génitales	37	-	3,00	-	-	-	-

Tableau II : Liste des symptômes et des pondérations suivant les axes (partie 2 de la famille « Troubles digestifs & abdominaux » à la famille « Troubles cognitifs »)

Famille	Nom	N°	Axe 1	Axe 2	Axe 3	Axe 4	Axe 5	Axe 6
Troubles digestifs & abdominaux	Constipation	38	-	-	-	1,00	-	-
	Ballonnements	39	-	-	-	1,08	-	-
	Fausses routes	40	-	-	-	2,11	-	-
	Dysphagie	41	-	-	-	1,00	-	-
	Calculs vésiculaires	42	-	-	-	1,00	-	-
	Reflux gastro-oesphagien	43	-	-	-	2,25	-	-
	Hernies de la paroi abdominale	44	-	-	3,00	-	-	-
Troubles vésico-sphinctériens	Complications graves (chirurgie)	45	-	-	-	-	-	-
	Dysurie (diminution ou perte du besoin)	46	-	-	-	2,82	-	-
	Incontinence & impériosité du besoin	47	-	-	-	2,43	-	-
	Prolapsus	48	-	-	1,00	-	-	-
	Infections urinaires	49	-	-	-	1,65	-	-
Désordres bucco-dentaires	Temporo-maxillaires	50	-	-	3,00	-	-	-
	Dents	51	1,81	-	-	-	-	-
	Gencives & muqueuse buccale	52	1,32	-	-	-	-	-
	Orthodontie	53	-	-	-	-	-	-
Manifestations ORL	Hyperacousie	54	-	-	-	-	2,10	-
	Baisse de l'audition	55	-	-	-	-	3,00	-
	Acouphènes	56	-	-	-	-	1,61	-
	Hyperosmie	57	-	-	-	-	1,57	-
	Vertiges	58	-	-	-	-	2,66	-
Troubles visuels	Myopie	59	-	-	-	-	1,41	-
	Astigmatisme	60	-	-	-	-	1,92	-
	Fatigue visuelle	61	-	-	-	-	2,64	-
	Diplopie	62	-	-	-	-	1,00	-
	Sécheresse conjonctivale	63	1,50	-	-	-	-	-
Manifestations respiratoires	Blocages	64	-	-	2,27	-	-	-
	Essoufflements	65	-	-	1,74	-	-	-
	Bronchites à répétition	66	-	-	1,00	-	-	-
	Affections des voies aériennes supérieures	67	-	-	1,00	-	-	-
	Dysphonie	68	-	-	2,42	-	-	-
Sexualité & procréation	Dyspareunie	69	-	-	-	1,17	-	-
	Difficultés d'érection	70	-	-	-	1,00	-	-
	Procréation, accouchement	71	-	-	-	1,23	-	-
	Fausses couches spontanées	72	-	-	-	1,45	-	-
	Règles abondantes	73	-	-	-	-	-	-
Troubles cognitifs	Mémoire de travail	74	-	-	-	-	-	3,00
	Attention	75	-	-	-	-	-	3,00
	Concentration	76	-	-	-	-	-	3,00
	Organisation, fonctions exécutives	77	-	-	-	-	-	-
	Orientation spatiale	78	-	-	-	-	-	3,00
	Orientation temporelle	79	-	-	-	-	-	3,00



Figure 1 : Cartographie des 3 groupes (SED, témoins, GMS) en fonction de la sévérité et de la distance à l'axe SED



## **LEGENDES DES FIGURES ET TABLEAUX**

Tableau I : Liste des symptômes et des pondérations suivant les axes (partie 1 de la famille « Douleurs » à la famille « Tendance hémorragique »)

Tableau II : Liste des symptômes et des pondérations suivant les axes (partie 2 de la famille « Troubles digestifs & abdominaux » à la famille « Troubles cognitifs »)

Figure 1 : Cartographie des 3 groupes (SED, témoins, GMS) en fonction de la sévérité et de la distance à l'axe SED