

[Accès Libre](#)

Syndromes d'Ehlers-Danlos hypermobiles : phénotypes complexes, diagnostics difficiles et causes mal comprises

SED1+ vous propose ici la traduction (automatique google) d'un article très récent réalisé sous forme de revue de littérature et reprenant toutes les informations connues à ce jour sur le SEDh et le HSD. Il passe en revue l'histoire de la maladie, les différents critères de diagnostic, la multiplicité des symptômes et les positions de la médecine.

Nous espérons que cette lecture, parfois technique et un peu ardue, pourra tout de même vous apporter des éléments, et vous permettra aussi de fournir à vos soignants un document récent et documenté sur nos pathologies si complexes, incomprises et tellement mal prises en charges.

Lien vers l'article original publié en ligne en accès libre sur :

<mailto:https://anatomypubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dvdy.220>

[Cortney Gensemer](#) / [Randall Burks](#) / [Steven Kautz](#) / [Daniel P. Juge](#) / [Mark Lavallee](#) / [Russell A. Norris](#)

Première publication: 06 juillet 2020 - <https://doi.org/10.1002/dvdy.220> - Citations: 2

Renseignements sur le financement: American Heart Association, Grant / Award Numbers: 33590067, 34850095; Centre national des ressources de recherche, numéro de subvention / bourse: rr018823; Institut national du cœur, des poumons et du sang, numéros de subvention / récompense: 127692, 131546, 007260; Institut national des sciences médicales générales, numéros de subventions / bourses: 103444, 132055

Abstrait

Les syndromes d'Ehlers-Danlos (EDS) sont un groupe de troubles héréditaires du tissu conjonctif caractérisés par une hypermobilité articulaire, une hyperextensibilité cutanée et une fragilité tissulaire. Il existe une variation phénotypique et génétique parmi les 13 sous-types.

Les découvertes génétiques initiales sur l'EDS étaient liées à des altérations du collagène fibrillaire, mais l'élucidation de la base moléculaire de nombreux sous-types a révélé plusieurs gènes non impliqués dans la biosynthèse ou la structure du collagène.

Cependant, la base génétique du type hypermobile d'EDS (hEDS) est encore inconnue. hEDS est le type le plus courant d'EDS et implique une hypermobilité articulaire généralisée, des manifestations musculosquelettiques et une légère atteinte cutanée avec la présence de plusieurs conditions comorbides.

La variabilité du spectre et de la gravité des symptômes et la progression du phénotype du patient dépendent probablement de l'âge, le genre, le mode de vie et les domaines d'expression des gènes EDS au cours du développement et de la vie postnatale.

Dans cette revue, nous résumons les résultats moléculaires, génétiques, épidémiologiques et pathogéniques actuels liés à l'EDS en mettant l'accent sur le type hypermobile.

1. HISTOIRE

Edvard Ehlers et Henri Danlos ont décrit les variations de cutis laxa en 1908 et 1904, respectivement.

Le syndrome d'Ehlers-Danlos (EDS) a été nommé pour la première fois en 1946 et la catégorisation des EDS a suivi à la fin des années 1960.

Les sous-types d'EDS ont ensuite été officialisés dans la nosologie de Berlin, qui a reconnu 11 sous-types numérotés d'EDS.¹

Comme la base moléculaire de divers sous - types a émergé, la classification de Villefranche est sortie en 1998, composé de six sous - types avec des noms descriptifs sous - jacents.² La nosologie de Villefranche pour le hEDS était à l'origine définie comme une hypermobilité articulaire avec ou sans manifestations cutanées, des antécédents familiaux, des douleurs articulaires, des luxations et des manifestations systémiques.

Les critères de Villefranche définissent mal les HEDS et les individus largement étiquetés présentant une hypermobilité articulaire généralisée comme ayant des HEDS.

Ainsi, en 2017, le Consortium international EDS a proposé la classification internationale 2017 des EDS pour remplacer la nosologie de Villefranche, reconnaissant 13 sous-types d'EDS (tableau [1](#)) avec des critères diagnostiques majeurs et mineurs esquissés pour chaque sous-type.²⁴

Les nouveaux critères de l'EDS hypermobile étaient plus stricts que les critères précédents, dans le but de mieux définir les sous-types de maladies et de réduire les futurs diagnostics erronés.

TABLEAU 1. Description des sous-types d'EDS comparant la nomenclature 2017 avec la nosologie de Villefranche et Berlin

Biologie moléculaire des syndromes d'Ehlers-Danlos							
Gène	Mutation (s)	Héritage	Biologie moléculaire	Nomenclature EDS 2017	Nosologie de Villefranche	Nosologie de Berlin	Les références
<i>ADAMSTS2</i>	Mutations non-sens homozygotes (p. (Gln225) et p. (Trp795 *)), saut dans le cadre et hors du cadre de divers exons, mutations homozygotes de perte de fonction (c.2927_2928delCT, p. (Pro976Argfs * 42); c.669 -670dupG, p. (Pro224Argfs * 41); c.2751-2A> T) et hétérozygote composé (p. (Met295Thrfs25 *))	AR	Composant enzymatique de l'ECM	Dermatosparaxie EDS (dEDS)	Type de dermatosparaxie	Type VIIC	3-5
<i>AEBPI</i>	Composé hétérozygote (c.1470delC [p.Asn490_Met495delins (40)] et c.1743C> A [p.Cys581 *]), homozygote (c.1320_1326del [p.Arg440Serfs * 3]) variante de site d'épissage homozygote (c.1630p1G> A), homozygote vers 1925T> C p. (Leu642Pro)	AR	Régule la fibrillogenèse du collagène	EDS de type classique (clEDS)	N / A	N / A	6-7

Biologie moléculaire des syndromes d'Ehlers-Danlos

Gène	Mutation (s)	Héritage	Biologie moléculaire	Nomenclature EDS 2017	Nosologie de Villefranche	Nosologie de Berlin	Les références
<i>B3GALT6</i>	Mutation faux-sens et décalage de cadre, délétions dans le cadre, mutations de codon de départ, mutations du site d'épissage et duplication dans le cadre. Mutations hétérozygotes homozygotes et composées. Les éléments suivants sont les plus fréquemment rapportés: p. (Pro67Leu), p. (Thr79Ala), p. (Arg232Cys), p. (Asp207His), p. (Phe186Leu), p. (Arg6Trp) p. (Glu265Asp), p (Ser309Thr), p. (Glu174Alafs * 266), p. (Met1?)	AR	Modification post-traductionnelle de protéines, y compris les protéoglycanes	EDS spondylodysplasique (SPEDS)	Type progéroïde EDS	N / A	8-13

<i>B4GALT7</i>	c.808C> T, p. (Arg270Cys); c.122T> C, page (Leu41Pro); c.421C> T, p. (Arg141Trp); c 557C> A, page (Ala186Asp); c 617T> G, page (Leu206Pro); c 641G> A, page (Cys214Tyr); c. 277dup, page (His93Profs * 73); vers 970T> A, p. (Cys324Ser)	AR	Modification post-traductionnelle de protéines, y compris les protéoglycans	EDS spondylodysplasique (SPEDS)	Type progéroïde EDS	N / A	14-19
<i>CIR</i>	Variantes d'insertion / suppression hétérozygotes faux-sens et dans le cadre; p.Asp290Gly, p.Gly297Asp, p.Leu300Pro, p.Arg301Pro, p.Tyr302Cys, p.Ile306_Cys309delinsArgArg p.Cys309Trp, p.Cys309Trp, p. , p.Trp435Arg	UN D	Compléter le système immunitaire	EDS parodontal (pEDS)	Parodontite EDS	Type VIII	20
<i>CIS</i>	Variantes d'insertion / suppression hétérozygotes faux-sens et dans le cadre p.Cys294Arg, p.Val316del	UN D	Compléter le système immunitaire	EDS parodontal (pEDS)	Parodontite EDS	Type VIII	20

<i>CHST14</i>	Perte de fonction, faux-sens, décalage de cadre et mutations non-sens p. (Pro281Leu), p. (Val49 *), p. (Arg213Pro), p. (Tryr293Cys), p. (Arg29Gfs * 113), p. (Lys69 *), p. (Gln113Argfs * 14), p. (Arg135Gly), p. (Leu137Gln), p. (Cys152Leufs * 10), p. (Phe209Ser), p. (Arg218Ser), p. (Gly228Leufs * 13, p. (Glu262Lys), p. (Arg274Pro), p. (Met280Leu), p. (Cys289Ser), p. (Trp327Cfs * 29), p. (Glu334Glyfs * 107)	AR	Modification post-traductionnelle - conversion du sulfate en sulfate de dermatane	EDS musculocontractural (mcEDS)	N / A	N / A	21 - 23
<i>COL1A1</i>	c.934C> T, p. (Arg312Cys); c.1720C> T, page (Arg574Cys); et c.3277C> T, p. (Arg1093Cys)	UN D	Composant ECM structurel	cEDS avec fragilité vasculaire, vEDS	Type classique, type vasculaire	Type I / II / IV	24 - 26
<i>COL1A1</i>	Mutations du site d'épissage qui mènent à des délétions de l'exon 6 (intron 5-2A> G / T; intron 5-1G> A / C / T; exon 6-1G> A / C)	UN D	Composant ECM structurel	Arthrochaliasie EDS (AEDS)	Type d'athroscorasié	Type VIIA / B	27 - 29
<i>COL1A2</i>	c.213dupC, p. (Arg99 *) homozygote, six mutations au site d'épissage (deux	AR			N / A	N / A	30 - 33

	homozygotes (c.3105 + 2T> C et c.3601G> T)) et deux composés hétérozygotes (c.70 + 717A> G; c. 1404 + 1G> A et environ 540 + 5G> A; environ 1404G> C)		Composant ECM structurel	Cardiaco-valvulaire (cvEDS)			
	Mutations du site d'épissage qui mènent à des délétions de l'exon 6						34
<i>COL1A2</i>	(intron 5-2A> G; intron 5-1G> A / C; exon 6-1G> A; intron 6 + 1G> A / T / C; intron 6 + 2T> C / G)	UN D	Composant ECM structurel	Arthrochaliasie EDS (AEDS)	Type d'athroscorasi	Type VIIA / B	29 , 35 - 39
<i>COL3A1</i>	p. (Gly637Ser)	UN D	Composant ECM structurel	EDS hypermobile (hEDS)? Une famille	Type d'hypermobilité (EDS-HT)	Type III	40
<i>COL3A1</i>	Substitutions de glycine, insertions / suppressions de sites d'épissage, insertions / suppressions dans le cadre, haploinsuffisance, variantes de faux-sens sans glycine dans la triple hélice, variantes de faux-sens sans glycine et	UN D	Composant ECM structurel	EDS vasculaire (vEDS)	Type vasculaire	Type IV	41 , 42

insertions / suppressions dans le cadre,
dans le N- ou C-terminal

<i>COL5A1</i>	Mutations menant à une désintégration de l'ARNm médiée par un non-sens, à une haploinsuffisance et à des mutations structurelles	UN D	Composant ECM structurel	EDS classique (cEDS)	Type classique	Type I / II	26 - 43
<i>COL5A2</i>	Mutations structurelles et mutations du site d'épissage	UN D	Composant ECM structurel	EDS classique (cEDS)	Type classique	Type I / II	26 - 43
<i>COL12A1</i>	Mutations faux-sens hétérozygotes autosomiques dominantes (c.7167 T> C, p. (Ile2334Thr), c.C5893T, p. (Arg1965Cys), 8329G> C, p. (Gly2777Arg), c.G8357A, p. (Gly2786Asp)) et une mutation de décalage de cadre homozygote autosomique récessive (c.8006 +1 G> A, p. (2567Asp> Phefs * 2)	AR ou AD	Composant ECM	EDS myopathique (mEDS)	N / A	N / A	44 - 46

<i>DSE</i>	Perte de fonction homozygote, mutations faux-sens (p. (Arg267Gly), p. (Ser268Leu))	AR	Biosynthèse du sulfate de dermatane	EDS musculocontractural (mcEDS)	N / A	N / A	23 - 47
<i>FKPB14</i>	Duplication (c.362dup, p. (Glu122Argfs * 7), délétion homozygote (c.197 + 5_197 + 8delGTAA), mutations hétérozygotes composées	AR ou hétérozygotie composée	Pliage ER / transport de collagène	EDS cyphoscoliotique (kEDS)	Type de cyphoscoliose	Type VI, type VIA	48 - 51
<i>LZTS1</i>	p. (His211Gln)	UN D	Suppresseur de tumeur	EDS hypermobile (hEDS)? Une famille	Type d'hypermobilité (EDS-HT)	Type III	52
<i>PRDM5</i>	c.1517_1527del11, page (Val506Glu fs * 5); c.974delG, page (Cys325Leu fs * 2); c.711_714delTGTT, page (Val238Ala fs * 35); c.1768C> T, p. (Arg590 *); c.320A> G, page (Tyr107Cys); c.17T> G, p. (Val6Gly); environ 93 + 1G> A	AR	Synthèse de collagène	Syndrome de la cornée fragile (BCS)	N / A	N / A	53 - 55

<i>PLOD1</i>	p.Ile454IlefsX2, p.Ala667Thr et p.His706Arg, homozygotes pour la duplication des exons 10–16, p.Ile454IlefsX2, homozygotes pour p.Arg319X	AR	Pliage ER / transport de collagène	EDS cyphoscoliotique (kEDS)	Type de cyphoscoliose	Type VI, type VIA	56 - 64
<i>SLC39A13</i>	Délétion homozygote dans le cadre de 9 pb dans l'exon 4	AR	Transporteur de zinc	EDS spondylodysplasique (SPEDS)	Type progéroïde EDS	N / A	65 - 67
<i>ZNF469</i>	5294delA, 9527delG, Cys 3339Tyr, Glu1392Ter	AR	Synthèse de collagène	Syndrome de la cornée fragile (BCS)	N / A	N / A	68 - 73

Remarque : la mutation génique, le modèle d'hérédité, la biologie moléculaire, la nomenclature et les références sont répertoriés.

Semblable au hEDS, les troubles du spectre d'hypermobilité (HSD) sont un groupe mal reconnu de troubles du tissu conjonctif qui impliquent un spectre allant de l'hypermobilité asymptomatique ou de l'hypermobilité affectant une seule articulation à l'hypermobilité articulaire généralisée, les subluxations et les luxations. Les patients présentant une hypermobilité articulaire symptomatique qui ne répondent pas aux critères de la hEDS sont souvent étiquetés HSD.

Avant les critères de 2017, les patients pouvaient avoir été classés comme ayant un syndrome d'hypermobilité articulaire (SHJ) ou un syndrome d'hypermobilité articulaire bénigne (BJHS), qui se chevauchent phénotypiquement et peuvent ne pas être distingués du HEDS. ⁷⁵

En raison de l'absence d'un marqueur génétique pour hEDS ou HSD / JHS et de la similitude du phénotype clinique et moléculaire, les deux marqueurs diagnostiques sont souvent regroupés. À moins que d'autres découvertes génétiques ne permettent de séparer avec précision les patients en différents sous-groupes, il a été recommandé de considérer le JHS et le hEDS comme un seul. ⁷⁶

En raison des reclassifications des sous-types d'EDS, hEDS peut également être appelé EDS III ou groupé avec HSD ou JHS dans la littérature reflétée dans cette revue.

2. ÉPIDÉMIOLOGIE

Une hypermobilité articulaire généralisée, touchant quatre articulations ou plus, a été signalée chez 12% à 28% des enfants, adolescents et jeunes adultes. ⁷⁷⁻⁸³

Cela s'est avéré être à la fois spécifique à l'âge et au sexe, où les femmes et les enfants ont tendance à être plus hypermobiles. ^{79-82, 84-86} Il est important de noter que l'hypermobilité articulaire seule est assez courante dans la population générale et peut être présente sans complications, en particulier chez les enfants. ^{78, 79, 82, 85} En outre, il existe des formes d'hypermobilité acquise qui peuvent être présentes chez les danseurs de ballet, les gymnastes, les lutteurs, les pom-pom girls et d'autres athlètes où l'hypermobilité est entraînée et n'est pas indicative d'un trouble du tissu conjonctif. ⁸⁷

Il y a une prédominance féminine inattendue dans le hEDS malgré une suspicion d'hérédité autosomique dominante. ⁸⁸ Il est possible que les femmes soient plus fréquemment diagnostiquées en raison d'une gravité plus élevée des symptômes que les hommes. Cela peut s'expliquer par le fait que la masse musculaire et la raideur ligamentaire sont contrôlées par le sexe et conduisent à une plus grande stabilité articulaire chez les hommes, car il est déjà connu que les femmes sont plus flexibles que les hommes. ⁸⁹ En outre, les femmes sont également connues pour s'engager dans le système médical plus tôt que les hommes. ⁸⁹ Comprendre les facteurs de protection qui entraînent une diminution de la pénétrance chez les hommes peut être un élément clé du traitement des HEDS.

La prévalence exacte de la hEDS s'est avérée difficile à déterminer en raison des changements dans la catégorisation des sous-types et de l'absence d'un test de diagnostic clair pour la hEDS. On estime que l'EDS dans son ensemble affecte 1 personne sur 5 000 dans le monde, mais il existe peu de preuves pour étayer cette statistique. ⁹⁰ Demmler et al ont récemment rapporté que la prévalence combinée du hEDS et du HSD était de 1 personne sur 500 au Pays de Galles, 70% des personnes diagnostiquées étant des femmes, ce qui suggère que la prévalence du hEDS / HSD a

été largement sous-estimée.²¹ Compte tenu du spectre de gravité, de la variation de la présentation des symptômes et de l'absence d'un test de diagnostic clinique efficace, il n'est pas rare que les patients passent des années sans diagnostic de hEDS. Pour cette raison, on peut supposer que la prévalence réelle de la hEDS est plus élevée que celle rapportée. Cela met en évidence la nécessité d'une meilleure compréhension de la génétique et de la biologie du HEDS pour développer des outils de diagnostic précis qui permettront une détection précise et des rapports épidémiologiques.

3. CRITÈRES DE DIAGNOSTIC

Les directives diagnostiques actuelles indiquent des critères majeurs et mineurs pour chaque sous-type d'EDS.

En raison de l'hétérogénéité et du chevauchement du phénotype entre les sous-types, un diagnostic génétique est préférable pour tous les sous-types, à l'exception du hEDS.

La présence des critères 1, 2 et 3 (tableau 2) doit tous être remplie pour un diagnostic clinique de hEDS. Le critère 1 inclut l'hypermobilité articulaire généralisée, à évaluer par le score de Beighton avec ≥ 6 sur 9 pour les enfants et les adolescents, 5 sur 9 pour les adultes jusqu'à 50 ans et 4 sur 9 chez les adultes de plus de 50 ans. une intervention chirurgicale ou une blessure articulaire antérieure doit être prise en considération, ainsi que des antécédents d'hypermobilité; un questionnaire en cinq points a été élaboré à cet effet (tableau 3).²²

Une réponse «oui» à deux ou plusieurs des questions suggérerait une hypermobilité articulaire et ajouterait un point supplémentaire au score Beighton.²⁴ Pour le critère 2, les patients doivent satisfaire à au moins deux des critères suivants; doit avoir des manifestations systémiques d'un trouble du tissu conjonctif plus généralisé, des antécédents familiaux positifs et / ou des complications musculo-squelettiques. Le critère 3 requiert toutes les conditions suivantes: absence de fragilité cutanée inhabituelle qui inciterait à envisager un autre type de SED, exclusion d'autres troubles héréditaires et acquis du tissu conjonctif, exclusion de diagnostic alternatif pouvant également inclure une hypermobilité articulaire.²⁴

TABLEAU 2. Liste de contrôle du diagnostic EDS énumérant les trois principaux critères

Critère 1 : Hypermobilité articulaire généralisée

Score Beighton:

≥ 6 chez les enfants et adolescents prépubères

≥ 5 chez les hommes et les femmes pubertaires jusqu'à 50 ans

≥ 4 hommes et femmes de plus de 50 ans

Si un point ci-dessous coupe deux ou plusieurs réponses «oui» au questionnaire en cinq points, il faut envisager (tableau 3).

Critère 2 : au moins deux des éléments suivants (A, B ou C) doivent être présents

Caractéristique A (cinq doivent être présentes) :

- Peau inhabituellement douce ou veloutée
- Hyperextensibilité cutanée légère
- Stries distensae ou rubae inexpliquées au dos, à l'aîne, aux cuisses, aux seins et / ou à l'abdomen chez les adolescents, les hommes ou les femmes prépubères sans antécédents de changements de poids significatifs
- Papules piézogènes bilatérales du talon
- Hernies abdominales récurrentes ou multiples
- Cicatrices atrophiques touchant au moins deux sites sans formation de cicatrices papyracées et / ou hémosidériques
- Plancher pelvien, prolapsus rectal et / ou utérin chez les enfants, les hommes ou les femmes nullipares sans antécédent d'obésité morbide ou condition médicale prédisposante
- Chant dentaire et palais haut ou étroit
- Arachnodactylie (signe Walker positif ou signe Steinberg des deux côtés)
- Rapport envergure / hauteur du bras $\geq 1,05$
- Prolapsus de la valve mitrale
- Dilatation de la racine aortique avec score $Z > +2$

Caractéristique B :

- Antécédents familiaux positifs (un ou plusieurs parents au premier degré répondant aux critères actuels de la hEDS)

Caractéristique C (doit en avoir au moins un) :

- Douleurs musculo-squelettiques dans deux membres ou plus, récurrentes quotidiennement pendant au moins 3 mois
- Douleur chronique et généralisée pendant ≥ 3 mois
- Luxations articulaires récurrentes ou instabilité articulaire en l'absence de traumatisme

Critère 3 : Toutes les conditions suivantes doivent être remplies

- Absence de fragilité cutanée inhabituelle, ce qui devrait inciter à envisager d'autres types de SED
- Exclusion d'autres troubles héréditaires et acquis du tissu conjonctif. Chez les patients présentant un trouble acquis du tissu conjonctif, un diagnostic supplémentaire de hEDS nécessite de répondre aux deux caractéristiques A et B du critère 2. La caractéristique du critère C ne peut pas être comptée dans cette situation
- Exclusion des diagnostics alternatifs pouvant également inclure l'hypermobilité articulaire par hypotonie et / ou laxité du tissu conjonctif. D'autres diagnostics peuvent inclure: des troubles neuromusculaires (p. Ex., Myopathie de Bethlem), d'autres troubles héréditaires du tissu conjonctif (p. Ex., Syndrome de Loeys-Dietz, syndrome de Marfan, d'autres types de SED) et dysplasies squelettiques (p. Ex., Ostéogenèse imparfaite)

TABLEAU 3. Le questionnaire en cinq points ²¹

1. Pouvez-vous maintenant (ou pourriez-vous jamais) placer vos mains à plat sur le sol sans plier les genoux?
2. Pouvez-vous maintenant (ou pourriez-vous jamais) plier votre pouce pour toucher votre avant-bras?
3. En tant qu'enfant, avez-vous amusé vos amis en tordant votre corps dans des formes étranges ou pouviez-vous faire le grand écart?
4. En tant qu'enfant ou adolescent, votre épaule ou rotule s'est-elle disloquée à plus d'une occasion?
5. Vous considérez-vous à double articulation?

Bien qu'un habitus marfanoïde soit connu pour être associé au syndrome de Marfan, il est couramment observé dans d'autres troubles héréditaires du tissu conjonctif. Le rapport envergure / hauteur du bras, le rapport segment supérieur / segment inférieur, le palais haut ou étroit, l'encombrement dentaire, l'ectopie lentis et le pied plan sont couramment évalués dans le HEDS. L'arachnodactylie, ou doigts d'araignée, est également fréquente dans l'habitus marfanoïde et un signe de troubles du tissu conjonctif. ²³Le signe de Steinberg, également connu sous le nom de signe du pouce, dans lequel le pouce dépasse la paume de la main dans un poing fermé et Walker-Murdoch, ou signe du poignet, dans lequel le pouce et le cinquième doigt se chevauchent autour du poignet sont généralement utilisés pour ânes arachnodactylie. Le critère Beighton a été conçu pour être une mesure non subjective de l'hypermobilité articulaire, mais il est souvent

critiqué pour ne pas inclure d'autres articulations pertinentes où une hypermobilité peut être présente. Il est recommandé de ne pas exclure les autres articulations couramment affectées chez les patients atteints de SEDh, comme les hanches et les épaules, lors de l'évaluation clinique.²⁴

De Wandele et coll. ont souligné que les plaintes non musculo-squelettiques sont extrêmement fréquentes dans le SEDh et qu'**une plus grande prise de conscience de l'hétérogénéité des symptômes est nécessaire pour le diagnostic et le traitement.**²⁴ Il est essentiel que les médecins reconnaissent tôt les signes d'hypermobilité et de laxité ligamentaire et fassent les recommandations et aiguillages nécessaires pour prévenir les lésions articulaires chroniques et les complications de la maladie. **Les patients qui ne remplissent pas suffisamment de critères pour le hEDS reçoivent souvent un diagnostic de HSD ou peuvent perdre un diagnostic antérieur après les nouveaux critères de 2017, bien que le hEDS / HSD ne puisse pas être distingué en ce qui concerne la gravité des symptômes.**^{25, 26} **Pour cette raison, les critères de diagnostic de 2017 ont fait l'objet de nombreuses critiques.**²⁵

4. PHÉNOTYPE

L'EDS hypermobile se présente de manière hétérogène et varie en degré de gravité. Plusieurs systèmes corporels peuvent être affectés et la **présence de plusieurs comorbidités est courante**, notamment une douleur chronique généralisée, un dysfonctionnement autonome, un syndrome d'activation des mastocytes (MCAS), des troubles psychologiques et un dysfonctionnement gastro-intestinal.

L'histoire naturelle de la progression du hEDS a été décrite par Castori et al, dans un continuum de trois phases qui se chevauchent.⁸⁸ Le premier comprend la laxité ligamentaire chez l'enfant sans se plaindre de douleur, malgré des luxations et subluxations parfois fréquentes, parfois, des problèmes persistent et conduisent à des plaintes de douleur. La deuxième phase est appelée phase douloureuse qui commence dans les années 20, où l'hypermobilité articulaire peut diminuer mais la douleur s'aggrave. La troisième phase, la phase de rigidité, est plus tardive dans la vie et entraîne un mouvement articulaire limité et une réduction des courbes vertébrales avec douleur chronique.⁸⁸

4.1 Manifestations musculo-squelettiques

Les principales caractéristiques du HEDS sont les complications musculo-squelettiques résultant de l'hypermobilité et de l'instabilité articulaire. L'hypermobilité des articulations est due à la laxité des ligaments, des capsules articulaires et des tendons.²⁰ L'instabilité peut survenir dans n'importe quelle articulation et peut entraîner des complications précoces telles que subluxations, luxations, entorses, lésions des tissus mous et complications ultérieures telles que tendinite, ruptures des tendons, déchirures musculaires et ligamentaires, tension et spasmes musculaires,

arthrose et douleurs articulaires chroniques enfants et adultes. ^{74, 88, 97-100} Il n'est pas rare que les patients aient de multiples complications articulaires survenant simultanément ou que les patients ressentent un effet domino de l'instabilité existante affectant les articulations environnantes. ⁹⁹ Les luxations récurrentes ne sont pas rares, mais une réduction peut survenir spontanément et sans difficulté. ¹⁰¹ La laxité ligamentaire a été indiquée dans les lésions des tissus mous telles que les kystes ganglionnaires. ¹⁰² D'autres lésions des tissus mous peuvent inclure des pseudotumeurs molluscoïdes, des sphéroïdes et des papules piézogènes. ^{74, 103}

Des études contradictoires suggèrent que la hEDS peut entraîner une augmentation de l'incidence des fractures ou une diminution de la densité minérale osseuse (DMO). Les nourrissons atteints d'EDS ne présentaient pas de risque accru de fracture, tandis que les enfants plus âgés ambulatoires atteints d'EDS présentaient un risque accru. ¹⁰⁴ Contrairement à d'autres maladies du tissu conjonctif, tels que l'ostéogenèse imparfaite (OI), il y a peu de preuves pour suggérer que HEDS seul devrait être considérée comme une maladie des os fragiles ou une explication pour de multiples fractures chez les nourrissons présentant ou enfants. ^{105, 106} En se concentrant sur les adultes, il a été constaté que les fractures vertébrales ont été rapportées à une incidence plus élevée chez les patients atteints de SEDH et de SED classique (cEDS). ¹⁰⁷ Dans d'autres études, lors de l'évaluation d'une population de patients avec hEDS ou cEDS, une diminution de la densité minérale osseuse et une prévalence plus élevée de fractures osseuses générales ont été rapportées, ^{108, 109} mais une DMO normale et une augmentation des fractures vertébrales ont également été rapportées. ¹¹⁰ Il a été indiqué que l'EDS n'a pas non plus d'influence sur la fragilité osseuse ni sur la guérison des fractures. ¹⁰¹ Cependant, dans une population chilienne avec JHS, 26% des patients souffraient d'ostéoporose, mais l'interprétation de ces données est confondue par l'absence d'une population témoin rapportée à des fins de comparaison. ¹¹⁰ De plus, une modification de la proprioception et de la mécanique de la démarche peut entraîner une augmentation de la susceptibilité aux chutes, ce qui explique l'incidence des fractures signalée. Il est également possible que les patients avec hEDS aient une densité minérale osseuse plus faible en raison du déconditionnement, plutôt que d'un mécanisme direct influençant l'intégrité osseuse.

4.2 Cutané / dermatologique

Une hyperextensibilité cutanée est observée dans de nombreux types d'EDS, mais généralement à un degré moindre que celui observé dans la hEDS ou la cEDS. ^{111, 112} Une peau douce et veloutée est une caractéristique commune de la hEDS, et une réduction de l'épaisseur du derme et une augmentation de la fragilité de la peau ont été signalées chez les patients atteints de HEDS et de cEDS. ^{74, 112, 113} Des défauts de cicatrisation des plaies peuvent être présents et peuvent provoquer des cicatrices atrophiques. ^{74, 111} Des stries inexplicables sans changement significatif de poids peuvent survenir. ^{74, 114} La fragilité capillaire provoque des ecchymoses fréquentes avec une résolution retardée et la fragilité des vaisseaux profonds peut entraîner des hématomes sous-cutanés et intramusculaires. ¹¹¹ Les patients présentent également des papules peizogènes (petites

hernies graisseuses sous-cutanées à travers le derme) au niveau des talons et des poignets.^{74, 111} De plus, une kératose pilaire a été rapportée dans la population de HEDS et peut également être présente dans d'autres types d'EDS.¹¹¹ Les modifications de la transpiration, comme hypohidrose ou hyperhidrose, sont observés chez certains patients et peut être due à un dysfonctionnement autonome sous - jacente.¹¹¹

4.3 Manifestations gynécologiques

La manifestation gynécologique du hEDS peut aller du prolapsus des organes pelviens (POP) aux complications de la grossesse et du cycle menstruel. Dans un petit échantillon de patients présentant des sous-types EDS non spécifiés, les patients ont présenté à la fois une incontinence urinaire et des antécédents de POP.¹¹⁵ POP s'est également avéré plus fréquent chez les patients atteints d'un syndrome d'hypermobilité articulaire bénigne.^{115, 116} Dans une enquête rapportée par des patients, des problèmes d'infertilité ont été signalés chez 44% des patients atteints de SED, le SEDh était le type de SED le plus touché par rapport à 10% de la population générale.¹¹⁷ Des avortements spontanés ont été rapportés chez 28% des patients atteints de SEDH et 57% des patients SED, alors qu'ils n'affectent que 15% de la population générale.^{117, 118} Malgré certaines preuves de complications de la grossesse, y compris la rupture de la membrane avant le travail, le travail prématuré et l'échec de la progression du travail^{119, d'} autres données publiées indiquent que le HEDS / JHS est associé à un risque normal d'issues graves de grossesse.¹²⁰

Une augmentation des luxations et des symptômes à la puberté, pendant la grossesse, le post-partum et pendant la période péri menstruelle ont été rapportées avec une amélioration après la ménopause.^{117, 118} Dans la population générale, il a été démontré que la laxité ligamentaire était influencée par les œstrogènes, la progestérone, la relaxine et la testostérone et a été mieux évaluée dans le contexte d'une lésion du ligament croisé antérieur (LCA) chez les femmes. La laxité ligamentaire du genou et le risque de lésion du LCA surviennent plus fréquemment pendant la phase préovulatoire et la phase ovulatoire du cycle menstruel, lorsque les œstrogènes dépassent la progestérone.^{121 - 123} Les contraceptifs hormonaux ont un rôle protecteur possible dans les déchirures du LCA.^{122, 124, 125} L'influence des hormones sur la laxité ligamentaire, combinée aux fluctuations des symptômes signalées par les patients qui coïncident avec les changements hormonaux, indique que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour établir le rôle des hormones dans le SEDh.

4.4 Manifestations oculaires

Présent dans de nombreux troubles héréditaires du tissu conjonctif, une atteinte oculaire peut également survenir dans les EDS hypermobiles. L'atteinte oculaire est généralement plus bénigne dans le cas des HEDS que d'autres troubles héréditaires du tissu conjonctif. Des sclères minces et

bleues, des stries angioïdes, un décollement de la rétine, un kétatoglobe, un kératocône et une subluxation ou luxation du cristallin peuvent survenir dans le SEDH mais sont plus fréquemment rapportés dans d'autres troubles du tissu conjonctif. ^{110, 126, 127} La myopie est plus fréquente dans la population du SEDH et peut être sévère. ¹²⁷ Les kératocytes stromaux sont également plus fréquents chez les patients atteints de SEDH que la population générale, ainsi que la xérophtalmie (sécheresse oculaire). ¹²⁷ Il a été suggéré qu'un dysfonctionnement sous-jacent du système nerveux autonome pourrait avoir un impact sur la production de larmes ou, alternativement, la production de larmes peut être réduite en raison d'altérations de la matrice extracellulaire de la glande lacrymale. ^{110, 127} Une augmentation de la laxité des paupières et des plis proéminents de la peau de la paupière supérieure sont également fréquents chez les patients atteints de HEDS et de JHS. ¹²⁸ Les patients atteints d'EDS peuvent également présenter un risque accru de complications chirurgicales lors de chirurgies ophtalmologiques. ¹²⁹ La présence d'une ectopie lentis (luxation du cristallin oculaire) devrait éveiller la suspicion d'autres affections, telles que le syndrome de Marfan.

4.5 Manifestations orales et mandibulaires

Des manifestations orales et mandibulaires, résultant de tissus mous oraux et de structures orofaciales compromis, ont été identifiées chez les patients atteints de SEDH. ^{96, 130} Le surpeuplement dentaire et le palais haut ou étroit sont des caractéristiques communes des HEDS incluses dans les critères diagnostiques actuels. ⁷⁴ Les tissus mous et les structures orofaciales fragilisés chez les patients atteints de SEDH peuvent être attribués à une altération de la production et de l'organisation du collagène, affectant ultérieurement la muqueuse buccale et le parodonte. ^{111, 131} La fragilité accrue du tissu muqueux, des capillaires et des tissus conjonctifs périvasculaires ¹³² doit être anticipé pendant les procédures dentaires pour les patients atteints de SEDH, en raison de l'incidence élevée des blessures causées par les appareils buccaux. ¹³³ Les tissus mous oraux fragilisés peuvent également se présenter sous forme de récession parodontale, qui peut être exacerbée par une mobilité dentaire accélérée parmi les populations de SEDH. ^{134, 135}

La parodontite à début précoce est répandue parmi une variété de sous-types d'EDS, y compris la forme parodontale (type VIII). ¹³⁶ Les anomalies parodontales peuvent être considérées comme une conséquence non spécifique des troubles héréditaires du tissu conjonctif de divers sous-types. ¹³⁶ La parodontite à début précoce chez les patients atteints de SEDH peut être attribuée à une diffusion compromise de l'oxygène et des nutriments, résultant d'une composition anormale de la matrice extracellulaire, augmentant ainsi la sensibilité aux pathogènes bactériens. ¹³¹

Les modifications de la composition de la matrice extracellulaire compromettent par la suite la capacité de la matrice extracellulaire (ECM) à maintenir l'homéostasie tissulaire et à diffuser l'oxygène, les nutriments et d'autres petites molécules. ¹³⁷ Cela peut avoir des conséquences sur la santé globale des tissus et peut jouer un rôle dans les complications de l'anesthésie générale et

régionale.¹³⁸ Les effets insuffisants des anesthésiques locaux ne sont pas rares et peuvent aller de l'absence d'effet analgésique à un effet raccourci, principalement rapportés chez le dentiste.^{139, 140} Le mécanisme précis de l'échec partiel ou complet de l'anesthésie locale chez les patients atteints de SEDH n'est pas entièrement compris; cependant, certains patients ont présenté des effets analgésiques lors de l'utilisation de lidocaïne intradermique,¹³⁹ bien que les effets aient duré des durées plus courtes que les groupes témoins.¹³⁷

Des anomalies anatomiques dans les structures orofaciales ont été identifiées dans les populations de HEDS, telles que l'absence de frénula linguale et labiale inférieure.^{141, 142} Les subluxations et la luxation de l'articulation temporo-mandibulaire, ainsi que les troubles temporo-mandibulaires (TMD) sont un événement significatif chez les patients atteints de HEDS,¹⁴³⁻¹⁴⁶ qui peuvent être attribués à la posture vertébrale et aux fonctions cervicales de la tête et du cou.¹⁴⁷ Comme une instabilité craniocervicale a été notée parmi les populations de HEDS, les spasmes musculaires bordant les muscles triangulaires antérieur, postérieur et sous-occipital peuvent entraîner une surutilisation et des spasmes des muscles de mastication, entraînant séquentiellement une subluxation de l'articulation temporo-mandibulaire.¹³¹

4.6 Dysfonctionnement cardiovasculaire et autonome

Le dysfonctionnement cardiovasculaire chez les patients atteints de SEDH est souvent attribué à un dysfonctionnement autonome, se présentant généralement avec une constellation de symptômes à la fois cardiaques et non cardiaques, notamment la tachycardie, l'hypotension positionnelle, la dysmotilité gastro-intestinale, la fonction vésicale perturbée et la régulation de la transpiration.¹⁴⁸ Les symptômes hautement débilissants chez les patients atteints de SEDH peuvent être attribués à une fonction autonome altérée, se présentant comme un syndrome de tachycardie orthostatique posturale (POTS), une syncope vasovagale ou une hypotension à médiation neurale (NMH), une hypotension orthostatique (OH) et une intolérance orthostatique.^{148, 149} Des estimations récentes sur la prévalence à la fois du hEDS et du POTS dans une petite étude avec 91 patients ont révélé que 24% des patients POTS avaient une hypermobilité articulaire généralisée sans répondre pleinement aux critères cliniques du hEDS, tandis que 31% des patients POTS répondaient aux critères hEDS.¹⁵⁰ Avant cela, la prévalence estimée de HEDS dans des pots patients se situait entre 15% et 22%,¹⁵¹⁻¹⁵³ alors que les troubles du spectre de l'hypermobilité dans des pots patients a été observée à 35%.¹⁵³

L'association entre le dysfonctionnement cardiovasculaire autonome et le hEDS n'est pas bien comprise, bien que plusieurs mécanismes plausibles aient été suggérés conformément à l'expérience clinique. Les mécanismes possibles de dysfonctionnement cardiovasculaire autonome chez les patients atteints de SEDH comprennent: une pression artérielle basse, une augmentation de la dilatation veineuse périphérique et de l'accumulation de sang, des catécholamines circulantes élevées, des taux systémiques excessifs d'histamine et un conflit du

tronc cérébral ou du cordon cervical attribué à des malformations de Chiari ou à une instabilité crano-cervicale.¹⁴⁸ Rowe et coll. ont également proposé que la laxité du tissu conjonctif dans le SEDh augmente la compliance vasculaire et veineuse, ce qui a un impact sur la vasoconstriction et la veinoconstriction en position verticale.¹⁵⁴ Plus récemment, travaux de Miller et al,^{150a} soutenu l'augmentation de l'élasticité artérielle chez ces patients comme raison plausible de l'hypotension artérielle et des complications cardiovasculaires, bien que des travaux supplémentaires soient encore nécessaires dans ce domaine.

Des anomalies de la valve cardiaque, y compris un prolapsus de la valve mitrale (MVP), peuvent survenir chez les patients atteints de SEDh et sont prises en compte dans les critères diagnostiques (Tableau 2).^{74, 88, 155} La dilatation de la racine aortique (DRA) est également incluse dans les critères de diagnostic de la hEDS et a été signalée chez certaines personnes atteintes de hEDS (tableau 2).^{74, 155-157} Dans une étude de 15 patients évalués avec un syndrome d'hypermobilité articulaire, 13 se sont révélés avoir une compliance aortique accrue qui était corrélée à une augmentation de l'âge et 10 ont été identifiés comme ayant un MVP.¹⁵⁸ Malgré l'inclusion du MVP et de l'ARD également dans les critères de diagnostic hEDS, ils ne sont pas observés aussi fréquemment que dans les troubles du tissu conjonctif avec complications vasculaires telles que le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire (vEDS), la cEDS, le syndrome de Marfan et le syndrome de Loeys-Dietz.¹⁵⁹

Dans un examen rétrospectif des dossiers d'adultes âgés de 15 ans et plus avec hEDS, BJHS et cEDS, 6,4% et 1,6% ont respectivement un MVP et une ARD (score $Z \geq 2$).¹⁶⁰ Les critères d'inclusion de l'étude étaient basés sur un diagnostic d'EDS, cEDS ou BJHS et au moins un échocardiogramme. Cette étude présentait plusieurs limites, notamment une modification des critères de diagnostic au cours de la période d'étude, la variabilité de l'interprétation clinicien des échocardiogrammes et le moment de l'évaluation de l'échocardiogramme. Les anomalies cardiaques telles que MVP et ARD se développent généralement plus tard dans la vie et l'échocardiographie à un moment précoce chez certains de ces patients peut ne pas refléter leur pathologie cardiaque actuelle.

Les données sur les patients pédiatriques suggèrent que la DRA et la MVP sont moins fréquentes dans la hEDS que précédemment rapportées, la MVP se produisant chez moins de 1% des patients et aucune MRA identifiée dans la cohorte hEDS.¹⁶¹ Dans la même étude, aucune anomalie vasculaire n'a été signalée chez les patients vEDS. Une échocardiographie de routine peut être nécessaire uniquement chez les patients présentant des symptômes cardiaques ou des antécédents familiaux de maladie aortique ou de MVP.¹⁶¹ Une autre pathologie vasculaire, le phénomène de Raynaud, est corrélée à l'hypermobilité articulaire et à l'EDS, ainsi qu'à d'autres troubles du tissu conjonctif.^{88, 96, 101, 110, 162} Le phénomène de Raynaud est un vasospasme récurrent qui se produit en raison du stress ou des températures froides, entraînant une

diminution du flux sanguin vers les doigts ou les orteils. Le phénomène de Raynaud est également rapporté chez plus de la moitié des patients POTS. ¹⁶³ Toutefois, acrocyanose peut aussi être une explication plausible des symptômes similaires dans cette population de patients. ^{88, 101, 164}

4.7 Manifestations immunologiques

L'hypersensibilité non médiée par les IGE, comme l'intolérance à l'histamine et les troubles de l'activation des mastocytes, souvent appelés syndrome d'activation des mastocytes (MCAS), sont des manifestations cliniques comorbides chez les patients atteints de SEDh. ¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ Les mastocytes qui résident dans le tissu conjonctif produisent de la tryptase, tandis que les mastocytes dans l'intestin sécrètent à la fois de la tryptase et de la chymase. ¹⁶⁵ Les troubles de l'activation des mastocytes sont décrits comme une augmentation du nombre de mastocytes, une augmentation de l'activité des mastocytes, ou les deux. Cela conduit à une dégranulation anormale en présence de stimuli inappropriés et peut potentiellement avoir un impact sur tous les systèmes organiques. ¹⁶⁷ L'histamine, la tryptase et la chymase sont les principaux médiateurs chimiques libérés par les mastocytes qui peuvent entraîner des symptômes de type allergique chez les patients. Une tryptase sérique élevée est souvent utilisée dans le diagnostic du MCAS. ¹⁶⁵ Cependant, les symptômes peuvent survenir parallèlement aux taux normaux d'histamine plasmatique et de tryptase sérique; pour cette raison, les critères de diagnostic sont initialement suspectés sur des bases cliniques, en présence de symptômes tels que bouffées vasomotrices, urticaire cholinergique, angio-œdème, hypotension, diarrhée et rhinite. ¹⁶⁵ Les patients présentent souvent des fluctuations de la fréquence, de la durée et de l'intensité des symptômes, avec des tendances d'intensité croissante.

Les mastocytes sont connus pour moduler le métabolisme du tissu conjonctif. Des cellules positives pour la chymase et la tryptase ont été identifiées dans le derme papillaire de patients présentant des signes de dysplasie du tissu conjonctif, imitant les symptômes de la HEDS. ¹⁶⁸ Bien que les cellules positives pour la tryptase aient une densité numérique similaire dans les groupes de patients et de contrôle, les cellules positives pour la chymase avaient une densité accrue significative dans le groupe de patients. ¹⁶⁸ Une augmentation des mastocytes positifs à la chymase dans la peau des personnes atteintes de dysplasie du tissu conjonctif peut être un mécanisme de compensation de l'augmentation du collagène. ¹⁶⁸ Parallèlement au MCAS, l'asthme est répandu chez les patients atteints de SEDH / HSD. ¹⁶⁹

4.8 Gastro-intestinal

Les critères de diagnostic de l'EDS hypermobile sont systématiquement limités à la fragilité ou à l'élasticité de la peau et aux articulations hypermobiles. ² En raison de l'accent mis sur l'élasticité spécifique des articulations et de la peau, les critères de diagnostic du HEDS négligent fréquemment les manifestations gastro-intestinales, malgré leur forte prévalence. ¹⁷⁰

La fréquence des symptômes gastro-intestinaux est plus élevée que celle précédemment évaluée chez les patients atteints de SEDH. Alors que les symptômes gastro-intestinaux ressentis par les personnes touchées sont principalement fonctionnels et ne mettent pas la vie en danger, leur impact sur la qualité de vie du patient est significatif. L'évaluation clinique des symptômes gastro-intestinaux associés à la hEDS doit être conçue pour traiter les troubles gastro-intestinaux diagnostiqués et sous-traités chez les patients atteints de SEDH. ¹⁷⁰ Les troubles gastro-intestinaux sont fréquents dans les EDS et l'hypermobilité articulaire généralisée. ^{88, 171-173} Les douleurs abdominales, les ballonnements, les nausées, les symptômes de reflux, les vomissements, la constipation et la diarrhée sont des symptômes gastro-intestinaux courants. ¹⁷¹ Dans une enquête à grande échelle portant sur les symptômes gastro-intestinaux parmi les populations de SEDH, 79,3% des participants ont signalé une maladie gastro-œsophagienne (RGO), 48% ont signalé des symptômes compatibles avec le syndrome du côlon irritable et 36% ont signalé des problèmes de motilité, en particulier une constipation fonctionnelle. ¹⁷⁴ La dysmotilité et le retard de la vidange gastrique (gastroparésie) ont été fortement rapportés, ce qui peut être attribué à la forte prévalence de la dysautonomie chez les patients atteints de SEDH. ^{171, 174}

Les études physiologiques gastro-intestinales de la Mayo Clinic ont interrogé 36 patients EDS de différents sous-types, dont la majorité présentaient un type III (type hypermobile): 28% des patients ayant subi des études de transit colique ont eu des résultats anormaux, avec un transit lent ou rapide. ¹⁷² Il n'existe actuellement aucune évaluation clinique standardisée ni lignes directrices de soins pour la prise en charge des symptômes gastro-intestinaux liés au SEDH. ¹⁷⁴ Les anomalies anatomiques chez les patients atteints de HEDS peuvent être attribuées à des changements structurels du collagène situé dans le muscle lisse de la pathologie gastro-intestinale, se présentant comme une diverticulose, des rectocèles et un prolapsus. La maladie cœliaque est également signalée comme étant plus fréquente dans le SEDH. ¹⁷⁵ Des douleurs abdominales récurrentes, une gastrite chronique et une constipation / diarrhée ont été signalées par des patients atteints de SEDH. ¹⁷⁶

4.9 Manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques peuvent être graves dans le SEDH et peuvent nécessiter une intervention chirurgicale. Une malformation de Chiari de type I peut survenir chez les patients atteints de SEDH et peut être associée à une fuite récurrente de liquide céphalo-rachidien. ^{177, 178} L'instabilité de la colonne vertébrale est également répandue et peut se présenter de diverses manières. L'instabilité atlantoaxiale (AAI) et l'instabilité craniale-cervicale (CCI) sont des manifestations vertébrales directement dues à la laxité ligamentaire. ¹⁷⁹ De plus, une instabilité rachidienne sous forme de spondylolisthésis a été rapportée chez 10% des patients. ¹⁰⁰ L'instabilité cervicale et thoracique et la discopathie dans le SEDH peuvent entraîner une perte de la lordose cervicale et de la myélopathie normales. ¹⁷⁹ La scoliose, les douleurs cervicales et lombaires sont également attendues dans le cas des HEDS. ¹⁰⁰ Le syndrome du cordon captif (TCS) peut également

être présent dans l'EDS en raison d'anomalies du filum terminale, bien que la prévalence exacte du TCS dans la population EDS soit inconnue. ¹⁷⁹

Il a été suggéré que la douleur neuropathique dans l'EDS est associée à la polyneuropathie axonale et à la neuropathie de compression. ¹⁸⁰ Des affections nerveuses telles que la neuropathie des petites fibres ¹⁸¹ et des piégeages des nerfs périphériques peuvent se développer. ¹⁸² Des plexopathies brachiales et des neuropathies sciatiques ont été signalées dans le SED et peuvent nécessiter une décompression chirurgicale. ^{99, 183 - 185} Il est possible que des luxations et des subluxations dues à une laxité ligamentaire s'étirent ou exercent une pression sur les nerfs périphériques entraînant une neuropathie ou une plexopathie. ¹⁸⁶ Il a été démontré que les céphalées et la migraine étaient des patients atteints de SEDH courants. ^{187 - 189} Les maux de tête peuvent être le résultat d'une laxité ligamentaire et de l'AAI et du CCI, ou d'une entité distincte. Des associations potentielles entre l'hypertension intracrânienne idiopathique et l'EDS peuvent également être liées et peuvent contribuer aux maux de tête. ¹⁷⁹

4.10 Sommeil, fatigue, douleur et impact psychologique

La fatigue chronique et la douleur chronique sont répandues dans les HEDS. ^{173, 189 - 193} La mauvaise qualité du sommeil, la douleur, l'intolérance orthostatique, le déconditionnement physique et la faiblesse musculaire peuvent être des causes possibles de fatigue chronique. ^{154, 194, 195} La douleur articulaire est souvent associée à des subluxations, une maladie dégénérative des articulations et une hypermobilité, mais elle peut être à la fois aiguë et chronique. ^{189, 196 - 198} Environ un tiers des enfants atteints de SEDH ont signalé des maux de dos chroniques, des arthralgies et des myalgies, qui ont augmenté jusqu'à deux tiers des patients à 20 ans et presque tous les patients de plus de 40 ans, ce qui indique que la douleur progresse avec le temps. ^{176, 189} Un nombre important de patients atteints de fibromyalgie présentent une hypermobilité articulaire. ^{199, 200} La relation entre l'hypermobilité articulaire et la fibromyalgie peut être pertinente dans la douleur généralisée. Une sensibilité accrue à la douleur, une hyperalgésie généralisée, a également été rapportée dans les cas de HEDS et de HSD. ²⁰¹ Lors de l'étude de la douleur chez les patients atteints de SEDH, Leone et al ont récemment révélé que les patients SEDH peuvent présenter un déficit du contrôle endogène de l'inhibition de la douleur. ²⁰²

Les problèmes de sommeil tels que l'insomnie et la mauvaise qualité du sommeil sont courants chez les enfants et les adultes atteints de SEDH. ^{203 - 205} Chez 26% à 42% des enfants et 32% des adultes, une apnée obstructive du sommeil a été rapportée. ^{203, 206, 207} Les manifestations psychologiques du hEDS se sont principalement concentrées sur l'anxiété et la dépression, qui ont toutes deux été décrites dans la population de patients hEDS / JHS. ^{208 - 210} On ne sait pas si ceux-ci sont le résultat de la vie avec un trouble chronique et de la douleur, ou s'il y a une autre explication à la relation. La douleur chronique, les troubles de l'humeur, l'anxiété, les troubles du sommeil et les comorbidités peuvent avoir des effets importants sur la vie sociale et la qualité de vie en

général. Une mauvaise qualité de vie a été signalée par des enfants et des adultes atteints de HEDS / JHS. ^{190, 205, 211, 212} Une association proposée entre l'hypermobilité articulaire et les troubles du neurodéveloppement, y compris les troubles du spectre autistique (TSA), a été suggérée. ^{213, 214} Des symptômes à médiation immunitaire et endocrinienne ont également été signalés à un taux plus élevé chez les patients atteints de TSA et de SEDh que le TSA seul. ²¹⁵

4.11 Développement et proprioception

Souvent, l'EDS est d'abord perceptible pendant l'enfance. Bien que tous les bébés soient hypermobiles, il peut y avoir des signes d'EDS pendant la petite enfance. Les enfants peuvent tarder à marcher et avoir des problèmes de coordination et de la maladresse. ^{216, 217} Une maladresse a été signalée par près de la moitié des patients atteints de SEDH quel que soit leur âge. ¹⁷⁶ Étant donné que de nombreux patients présentent une hypotonie musculaire due à une laxité ligamentaire, les bébés peuvent être diagnostiqués comme des « nourrissons souples », alors que l'EDS en tant que diagnostic différentiel doit être envisagé. ¹⁰¹ L'hypotonie s'accompagne souvent d'un mauvais contrôle postural et d'une altération de la proprioception. Un mauvais contrôle postural a été décrit dans l'EDS et l'hypermobilité articulaire due à un mouvement articulaire excessif, car les ligaments étirés ou laxistes sont incapables d'aligner le corps correctement. ^{218 - 220} Cela peut entraîner un stress anormal sur les articulations, des douleurs et des complications musculo-squelettiques à long terme. ²²¹

La proprioception est nécessaire pour maintenir la stabilité articulaire. La déficience proprioceptive est très répandue dans le hEDS / JHS et s'est avérée corrélée avec le score de Beighton des patients dans certains cas, mais pas dans d'autres. ^{222 - 226} Un schéma de marche anormal et non physiologique a également été observé dans les HEDS / JHS en raison des conséquences biomécaniques de l'hypermobilité et est associé à une fréquence accrue de chutes. ^{220, 227}

5. GÉNÉTIQUE

Les bases génétiques de la plupart des sous-types d'EDS sont bien caractérisées et ont été initialement découvertes pour être impliquées dans la production et le traitement de la matrice extracellulaire de collagène (ECM). Plus récemment, la découverte de l'étiologie génétique de plusieurs sous-types a révélé que tous les types ne sont pas directement impliqués dans la biosynthèse du collagène (Tableau 1). Cependant, pour la majorité des gènes EDS, leur implication dans la synthèse, le repliement, le transport et la modification post-traductionnelle des composants ECM, à savoir le collagène, la ténascine, les protéoglycanes et le dermatan sulfate, indique de manière écrasante les altérations de l'ECM comme un thème généralisé dans la pathogenèse de l'EDS. L'EDS hypermobile, en revanche, a mis les chercheurs au défi et on en sait

très peu sur la biologie sous-jacente. Un modèle d'hérédité autosomique dominant a été observé, cependant, pour le moment, aucun gène candidat définitif n'a été identifié.

L'étiologie génétique du hEDS est largement inconnue. Quelques rapports ont été publiés identifiant des variantes génétiques impliquées dans le hEDS, mais la majorité des cas de hEDS sont d'origine génétique inconnue. Une mutation de *COL3A1* dans une seule famille avec un phénotype hEDS autosomique dominant a été identifiée, ce qui a conduit à une sécrétion réduite de collagène et à une modification excessive du collagène.⁴⁰ Les personnes atteintes de la famille présentaient une substitution de la glycine 637 à la sérine dans *COL3A1*, similaire à ce qui a été observé dans vEDS; cependant, les patients n'avaient pas de phénotype vasculaire. Il n'y a pas eu d'autres rapports de cette *COL3A1* variante HEDS. Par rapport à ceux avec un diagnostic clinique de vEDS, ceux avec une variante pathogène dans *COL3A1* étaient moins susceptibles d'avoir une hypermobilité.

Dans une famille belge multigénérationnelle avec phénotype hEDS, l'analyse de liaison à l'échelle du génome a identifié un locus chromosomique, 8p22-8p21.1 Un variant faux-sens hétérozygote dans le gène *LZTS1* a été confirmé chez tous les individus affectés et aucun des non affectés. Le dépistage des patients hEDS a révélé 3 variantes *LZTS1* supplémentaires.⁵² *LZTS1* code pour le suppresseur de tumeur leucine zipper 1, et des variants pathogènes de ce gène sont associés à plusieurs types de cancer. D'autres gènes candidats potentiellement plus plausibles dans ce locus chromosomique ont été testés, mais exclus lors d'une analyse plus approfondie. À ce jour, les données soutenant le rôle de *LZTS1* dans hEDS est très limitée et manque de preuves concluantes de son implication dans la biologie du tissu conjonctif. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la pathogénicité de ces variantes et des précautions doivent être prises pour extrapoler la causalité entre ce gène et le phénotype de la maladie.

Plus récemment, Lyons et al ont révélé que les altérations du nombre de copies dans *TPSAB1*, codant pour l'alpha-tryptase, étaient associées à une augmentation des taux sériques basaux de tryptase dans 35 familles présentant des symptômes liés à un dysfonctionnement autonome, des troubles gastro-intestinaux, des symptômes allergiques et cutanés et du tissu conjonctif anomalies.²²⁸ Un effet de dose génique lié au nombre de copies et aux niveaux basaux de tryptase sérique a également été signalé. Cependant, toutes les personnes touchées ne répondaient pas aux critères de diagnostic de dysautonomie, de MCAS ou de hEDS et une tryptase sérique basale élevée est considérée comme relativement courante dans la population générale.

La ténascine X est une protéine de la matrice extracellulaire qui est importante pour l'organisation du collagène. Il est codé par le gène *TNXB*. *TNXB* fait partie du module complexe RCCX, composé de *RP1*, *RP2*, *C4A*, *C4B*, *CYP21A2* et pseudogène *CYP21AP*, *TNXB* et pseudogène *TNXA*. Le module RCCX contient des pseudogènes, une variation du nombre de copies en tandem et favorise les réarrangements et les suppressions de gènes. Un déficit en ténascine X a été indiqué dans une

forme récessive d'EDS dans laquelle les patients répondent aux critères diagnostiques majeurs et mineurs de l'EDS classique.²²⁹ Les patients déficients en ténascine X présentaient des mutations *tronquées* ou des délétions dans le *TNXB*.^{229, 230} Cela a depuis été reclassé comme EDS de type classique, un type rare et autosomique récessif d'EDS.²³¹ Certaines autres mutations ponctuelles du *TNXB* ont également été suggérées pour provoquer un hEDS ou un EDS de type classique (clEDS).^{231 - 233} Une haploinsuffisance en *TNXB* a été identifiée chez des patients atteints d'une forme autosomique dominante de hEDS qui ne présentaient pas les ecchymoses et l'hyperextensibilité cutanées faciles comme celles observées dans les EDS déficients en TNX.²³⁴ Les patients présentant une haplo-insuffisance TNX et des mutations ponctuelles présentent des anomalies distinctes des fibres élastiques et un aspect normal du collagène.²³³ Il est probable que cela ne représente qu'un petit groupe de patients atteints de SEDh.²³⁴ Fait intéressant, dans une petite étude, il y avait des preuves pour indiquer que certains patients hEDS / JHS peuvent avoir une concentration sérique de TNX réduite par rapport aux témoins sains, sans aucune mutation discernable dans le *TNXB*.²³⁵ L'hyperplasie congénitale des surrénales (CAH) est une maladie autosomique récessive causant un déficit en 21-hydroxylase. Certains patients atteints de CAH présenteront une mutation ou une délétion du *CYP21A2* qui affecte également le *TNXB*, conduisant au syndrome de délétion contiguë (CAH-X).²³⁶ *TNXA / TNXB* des chimères ont été identifiées dans lesquelles les exons *TNXB* sont remplacés par *TNXA*.^{236 - 238} Ces patients présentent des caractéristiques phénotypiques à la fois de HEDS et de CAH. Il a été proposé que la protéine ténascine x soit essentielle pour le dépôt de collagène I par les fibroblastes dermiques et importante pour maintenir la distance entre les fibrilles de collagène en formant des ponts par des interactions directes avec les fibrilles de collagène.^{239 - 242}

6. BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

6.1 Analyse des fibres de collagène

Les collagènes sont parmi les protéines les plus abondantes dans le corps et un composant majeur de la peau, des os, des tendons et des ligaments. Les collagènes font partie intégrante de l'ECM et fournissent une structure et un soutien dans tout le corps. Les collagènes fibrillaires sont transcrits sous forme de trois chaînes alpha qui sont ensuite modifiées et assemblées en une triple conformation hélicoïdale connue sous le nom de procollagène. Après une nouvelle modification par des enzymes telles que la lysyl hydroxylase et la procollagène peptidase, la fibre de collagène est ensuite incorporée dans une fibrille réticulée qui fait partie de l'ECM. L'analyse des fibrilles de collagène a été réalisée sur des biopsies cutanées de patients pour étudier les changements possibles dans la structure et l'apparence du collagène, mais a fourni des informations limitées en ce qui concerne le hEDS.

Les biopsies cutanées ont montré une grande variété de résultats et de nombreuses études ont été réalisées avant le reclassement récent des sous-types d'EDS. Dans une étude, les biopsies ont

été examinées pour la structure du collagène chez des personnes qui semblaient cliniquement avoir EDS I, II ou III et ont ensuite été regroupées en fonction de l'apparence du collagène et du phénotype du patient. Il est important de noter que c'était avant la découverte de variantes liées à l'EDS classique et de type classique, de sorte que les patients ont été caractérisés en fonction du phénotype clinique seul. Certains patients ont présenté des coupes transversales de collagène «en forme de fleur» et des coupes longitudinales «en corde». Chez d'autres patients plus légèrement atteints d'hypermobilité articulaire et dépourvus de cicatrices hypertrophiques, le derme est apparu normal. ²⁴³

Des fibrilles de collagène ressemblant à des fleurs et des anomalies des fibrilles de collagène, y compris une réduction de l'épaisseur des fibrilles de collagène et un désordre des fibrilles, ont été trouvées chez certains patients avec hEDS et des patients avec de faibles scores de Beighton. ²⁴⁴⁻²⁴⁸ Il y avait des preuves que l'apparence anormale du collagène n'était pas toujours corrélée avec le degré d'hypermobilité. ^{246, 248} Pourtant, de nombreux patients présentent une diminution des rapports collagène I / collagène III. ²⁴⁸ Des preuves contradictoires sur les changements des fibres élastiques ont été rapportées, indiquant à la fois des fibres élastiques modifiées et inchangées. ^{246, 247, 249} Angwin et al, ont récemment publié des résultats de microscopie électronique à transmission qui n'ont révélé aucune anomalie spécifique du collagène associée à un sous-type d'EDS, à l'exception des fleurs de collagène chez la plupart des patients atteints de cEDS. ²⁵⁰ Quatre-vingt-six des quatre-vingt-dix patients diagnostiqués avec hEDS avaient ce qui était considéré comme une apparence de biopsie normale par microscopie électronique à transmission (MET), malgré certaines variations du collagène et de l'élastine, probablement en raison de la variation d'âge des patients évalués. ²⁵⁰ À ce jour, l'analyse de la structure du collagène est pour la plupart dépassée et fournit des informations limitées sur la physiopathologie du hEDS. En outre, la plupart des études portant sur la structure de la matrice extracellulaire se sont concentrées uniquement sur la structure du collagène et de l'élastine, en particulier par TEM. Il y a un fort besoin pour une investigation plus approfondie des composants ECM et une analyse des fibroblastes des patients atteints de HEDS.

6.2 L'ECM et les intégrines

Les intégrines sont des composants vitaux de l'adhésion ECM. Ils lient les protéines ECM au cytosquelette et servent de mécanotransducteurs pour divers processus cellulaires, y compris le développement, la prolifération cellulaire, le mouvement cellulaire et l'homéostasie tissulaire. Différents types d'EDS ont montré des changements dans l'expression des intégrines $\alpha\beta3$, $\alpha5\beta1$ et $\alpha2\beta1$ dans les fibroblastes dermiques isolés de patients. ^{231, 251-254} L'intégrine $\alpha\beta3$ est largement exprimée dans les cellules endothéliales, qui interagit avec plusieurs protéines dont la vitronectine, la laminine, la fibronectine, la fibrilline ainsi que le collagène. Le recrutement de l'intégrine $\alpha\beta3$ est également un indicateur de l'activation des fibroblastes. L'intégrine $\alpha5\beta1$ et

l'intégrine $\alpha 2\beta 1$ sont impliquées dans l'organisation ECM de la fibronectine et des collagènes fibrillaires, respectivement.

Dans une petite étude portant sur quatre patients atteints de SEDH et de six patients HSD, des biopsies cutanées des deux ont été signalées comme ayant un phénotype «de type myofibroblaste», présentant une actine musculaire α -lisse organisée, une expression accrue de la cadhérine-11, une expression de l'intégrine $\alpha\beta 3$ et une migration cellulaire améliorée. De plus, les fibroblastes ont montré une diminution du CCN1 / CYR61 et une augmentation du CCN2 / CTGF à la fois dans la hEDS et la HSD par rapport aux témoins, ainsi qu'une augmentation de la MMP-9 qui pourrait aider à expliquer les anomalies de l'ECM. Il a été découvert que l'ILK était principalement localisée dans les adhérences focales dans les cellules hEDS et HSD et co-immunoprécipitée avec l'intégrine $\alpha\beta 3$, ce qui suggère qu'elles peuvent former un complexe qui favorise l'assemblage de l'actine des muscles α -lisses dans hEDS / HSD. On a trouvé que Snail1 / Slug avait une expression accrue dans hEDS / HSD et localisé dans le cytoplasme et le noyau.²⁵⁵

6.3 Analyse de l'expression génique

Les analyses d'expression à l'échelle du transcriptome de fibroblastes de cinq patientes atteintes de hEDS / JHS ont identifié de nombreux gènes différentiellement exprimés dans les voies impliquées dans la composition et l'homéostasie du tissu conjonctif (p. Ex., FNDC1, GPC4, MMP16, SPON2, SULF1, TGM2), l'inflammation (p. Ex. , CFD, COLEC12, IGSF10, IL11, IL6, NFKBIA), adhésion cellulaire (par exemple, CLDN11, DSP, FLG, ITGA4, ITGA2, CDH10, CDH2, PCDH9, PCDHB16, PCDHB8), transduction de signal (par exemple, AQP9, CHRM2, CLIC2 , KCNQ5, OPCML, PRLR, SLCO2A1, NPR3) et l'homéostasie redox (par exemple, ADH1B, ADH1C, AKR1C3, GSTM5).²⁵² Cette étude était limitée par la petite taille de son échantillon, mais peut guider les recherches futures pour comprendre la pathogénicité du hEDS.

L'expression génique a également été étudiée chez les femmes présentant une hypermobilité articulaire généralisée. Les auteurs ont constaté que les taux sériques de zinc, de strontium et de lithium étaient modifiés chez les patients souffrant d'hypermobilité articulaire généralisée (GJH), ainsi que plusieurs gènes exprimés de manière différentielle. Les patients GJH avaient des COL1A1 et COL1A2 inférieurs. Contrairement à d'autres études, les patients atteints de GJH avaient un TNXB plus élevé que les témoins. De plus, la B3GALT6, codant pour la galactosyltransférase II, était élevée, tandis que la B4GALT7, également impliquée dans la galactosyltransférase, était réduite par rapport aux témoins de santé. Mutations récessives dans *B3GALT6* et *B4GALT7* ont été impliqués dans l'EDS spondylodysplasique. L'épimersase-1 de sulfate de dermatane (DSE) s'est avérée réduite chez les patients atteints de GJH et est importante pour la biosynthèse des blocs d'acide iduronique, ce qui est indiqué dans l'EDS musculocontractural. Les mutations de *FKBP14* sont responsables de l'EDS cyphoscoliotique et l'expression de *FKBP14* a été réduite chez les patients atteints de GJH. *SLC39A13* qui code pour un exportateur de Zn ZIP13, qui joue un

rôle dans le développement du tissu conjonctif, a été augmenté chez les patients atteints de GJH. L'EDS spondylodysplasique est également associé à des mutations *dans SLC39A13*.⁶⁵ D'autres recherches sur l'expression génique et les taux sériques peuvent aider à identifier des biomarqueurs pour le hEDS.

Une vue d'ensemble de l'expression du gène EDS est présentée dans la figure 1 et des analyses de mutation génique détaillées pour chaque sous-type EDS sont présentées dans le tableau 1. Alors que de nombreux gènes de collagène sont abondamment exprimés, certains des gènes EDS présentent une distribution spatiale plus spécifique. Par exemple, *Fkbp14* et *Plod1*, qui causent l'EDS cyphoscoliotique, sont exprimés le plus abondamment dans la colonne vertébrale en développement. De plus, le C1S, dans le cadre du système du complément, s'exprime principalement dans les structures craniofaciales en développement et peut aider à expliquer certains des phénotypes liés aux affections bucco-mandibulaires chez les patients atteints d'EDS parodontal (pEDS). Il est intéressant de noter que le collagène 5 α 2 et dans une moindre mesure le collagène 3 α 1, qui causent l'EDS classique et vasculaire, présentent respectivement des schémas neurologiques uniques non observés avec les autres gènes, et peuvent jouer un rôle dans l'accentuation de la douleur, la gestion de la douleur et / ou les migraines dans ce sous-ensemble des patients.

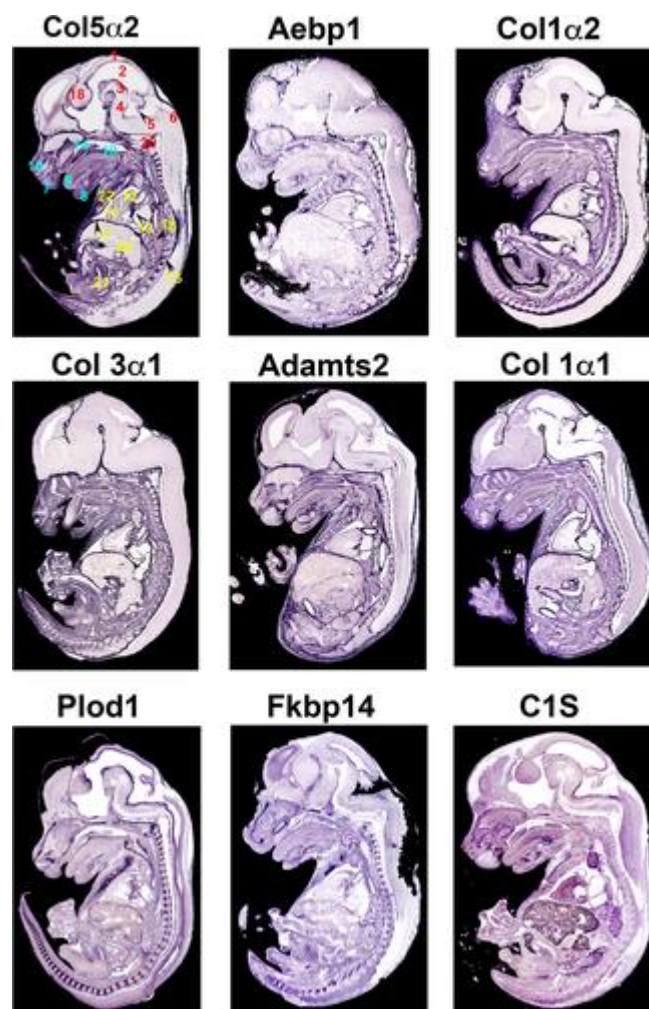


FIGURE 1

Coupe d'hybridation in situ des gènes EDS.

Expression de l'ARN messager des gènes EDS sur des coupes sagittales de souris à E14.5. La coloration violette révèle l'expression des ARNm montrant une expression généralisée des gènes EDS dans les régions de développement du tissu conjonctif. Les nombres correspondent à des localisations anatomiques spécifiques (rouge: tissus neuraux, sarcelle: tissus craniofaciaux, jaune: tissus thoraciques / abdominaux). 1, toit du mésencéphale; 2, vésicule mésencéphalique; 3, partie ventrale du mésencéphale; 4, pons; 5, plexus choroïde dans la partie centrale de la lumière du quatrième ventricule; 6, partie dorsale de la moelle épinière oblongata; 7, lèvre supérieure; 8, cartilage de Meckel; 9, face dorsale de la langue; 10, primordium cartilagineux de l'os nasal; 11, ventricule droit du cœur; 12, valve aortique et aorte ascendante; 13, valve mitrale; 14, primordium cartilagineux du plateau palatin; 15, ganglion de la racine dorsale thoracique inférieure; 16, partie apicale du lobe caudal du poumon droit; 17, dôme droit du diaphragme; 18, diencéphale; 19, primordium papille / cartilage circonvallé médian de l'os de basephénoïde; 20, preuve d'ossification dans le primordium cartilagineux de l'os basioccipital (cilvus); 21, lumière du sinus urogénital (future vessie); 22, foie; 23, cartilage costal des côtes

6.4 Systèmes modèles

Les modèles de souris ont fourni un aperçu de la biologie moléculaire sous-jacente de certains sous-types d'EDS révélant une synthèse, un dépôt et / ou une organisation ECM anormaux.^{256, 257} Par exemple, un knock-out conditionnel de *Col5a1* dans les tendons et les ligaments a entraîné une laxité articulaire, une porte anormale et une arthrose précoce associée à une structure et une organisation anormale du collagène.²⁵⁸ De plus, la neutralisation d'un gène connu du mcEDS chez la souris, *CHST14*, a fourni des preuves fonctionnelles du glycosaminoglycane, le dermatane sulfate, dans les tissus conjonctifs.²⁵⁹ Plus récemment, frapper chez des souris présentant des mutations hétérozygotes dans *Col3a1* imitant la génétique des patients, a révélé une signalisation anormale par la voie PLC / IP3 / PKC / ERK et que l'inhibition de ces cibles peut empêcher la mort par rupture aortique.²⁶⁰ Bien que le *TNXB* n'encode pas le collagène ou toute enzyme impliquée dans la modification du collagène, il a été révélé qu'il jouait un rôle dans le dépôt de collagène grâce à des études impliquant l'inactivation de la *tenascin-X* dans un modèle murin d'EDS.²⁴⁰ Les souris knock - out *Tenascin-X* présentent également des caractéristiques musculaires légères et des preuves d'une augmentation du renouvellement de l'ECM.²⁶¹ En utilisant un modèle in vitro, il y avait des preuves de défauts de cicatrisation impliquant TGF- β 1 régulé à la hausse et une activité MMP accrue dans les fibroblastes embryonnaires de souris dépourvus de *Tenascin-X*.²⁶² Bien qu'il existe des modèles pour étudier quelques sous-types d'EDS, il n'existe actuellement aucun système de modèle établi pour l'étude de hEDS. Il est fascinant que presque tous les gènes qui ont jusqu'à présent été identifiés pour les différents sous-types d'EDS sont liés à la matrice extracellulaire. Ces gènes sont principalement liés aux isoformes du collagène elles-mêmes ou à la synthèse du collagène (*ZNF469, PRDM5*), au repliement intracellulaire ou au transport des collagènes (*PLOD1, FKBP14*), aux modifications post-traductionnelles des glycosaminoglycanes comme les protéoglycanes ou le dermatane sulfate (*B4GALT7, B3GALT6, CHST14*) ou la synthèse du sulfate de dermatane (*DSE*) ou d'autres gènes ECM

non *collagènes* (*TNXB* , *ADAMTS1*). La corrélation de la relation gène-phénotype avec des sous-types particuliers d'EDS indique que chacun de ces gènes a probablement des domaines d'expression et / ou des niveaux uniques spécifiques aux cellules qui sont nécessaires au développement normal et à l'homéostasie dans les tissus affectés dans chacun des sous-types d'EDS, comme indiqué ci-dessus. et illustré à la figure 1 .

Le manque de modèles hEDS est probablement basé sur un manque de connaissances génétiques sur les causes de hEDS dans la population humaine, ce qui souligne davantage la nécessité d'analyses génétiques à grande échelle dans ce groupe de patients EDS. Ce n'est qu'en combinant ces connaissances génétiques avec des modèles animaux que le domaine pourra faire progresser la compréhension de l'étiologie et de la pathogenèse de la maladie.

7. GESTION

Le diagnostic précoce de la hEDS permet la surveillance et la gestion de la maladie. Bien qu'il n'y ait pas de thérapies approuvées pour traiter le hEDS, les symptômes du hEDS et des comorbidités peuvent être gérés par la physiothérapie, l'exercice, la modification du mode de vie, les médicaments et, si nécessaire, une intervention chirurgicale. La physiothérapie est un élément crucial de la prise en charge de la HEDS. Le traitement vise à traiter les problèmes dus à la laxité et à l'instabilité articulaires, souvent associées à une faiblesse musculaire due à une sous-utilisation des muscles clés et à la proprioception.²⁶³ La thérapie est utilisée à la fois à titre préventif pour prévenir les subluxations et comme traitement des blessures aiguës.²⁶⁴ Il n'est pas rare que les patients recherchent un traitement pour plusieurs problèmes à la fois, pendant de longues périodes. L'utilisation d'exercices d'étirement doit être limitée en raison du risque de subluxation et de luxation. La physiothérapie devrait inclure une thérapie manuelle pour les muscles hyperactifs et un accent sur la stabilisation du tronc et du tronc.²⁶⁵ La rééducation posturale et la prise de conscience des articulations à l'aide du biofeedback sont importantes pour améliorer la proprioception et une mauvaise posture due à la laxité ligamentaire.²⁶⁵ Une activité et une forme physique adaptatives tout au long de la vie sont recommandées à chaque étape de la vie des patients atteints d'EDS. Un exercice quotidien compatible avec un entraînement léger en force, une proprioception, une stabilité articulaire dynamique, une flexibilité et un exercice cardiovasculaire sont bénéfiques dans la plupart des cas. La thérapie aquatique s'est avérée très utile dans le traitement des patients les plus gravement touchés. Il existe diverses thérapies pharmacologiques qui peuvent soulager la souffrance de certains aspects du patient EDS. D'autres traitements anecdotiques tels que la méditation, le massage, le kinéotaping, l'huile de CBD, la pleine conscience, l'acupuncture, l'aiguilletage à sec, etc., nécessitent davantage de recherches fondées sur des preuves pour vérifier leur efficacité. Reconnaissance précoce et traitement approprié des problèmes de nutrition, de fonction du sommeil, de mobilité, de douleur chronique, et les conditions psychologiques sont importantes pour le traitement holistique réussi

des patients EDS. De plus, le contreventement des articulations instables, y compris les attelles de doigt, les orthèses stabilisatrices du genou et de la cheville et les colliers cervicaux, est parfois recommandé.^{99, 265, 266} L'instabilité, la faiblesse et la douleur peuvent entraîner le besoin d'aides à la mobilité à temps partiel ou à plein temps. Les soins chiropratiques fréquents et les manipulations de la colonne vertébrale ne sont généralement pas recommandés pour les patients présentant une hypermobilité articulaire, une laxité ligamentaire, une maladie du tissu conjonctif ou une instabilité de la colonne vertébrale.²⁶⁷⁻²⁷⁰ L'intervention chirurgicale pour les problèmes orthopédiques impliquant hEDS doit toujours être soigneusement considérée et le taux d'échec de la réparation chirurgicale et des complications postopératoires est plus élevé chez les patients EDS.^{99, 271} Les risques et les avantages de la chirurgie doivent toujours être soigneusement pris en considération. Une cicatrisation lente peut nécessiter une fermeture chirurgicale soignée avec des précautions supplémentaires.²⁷² Des médicaments pour la douleur, l'inflammation et la gestion des comorbidités, y compris le MCAS et le POTS, sont fréquemment prescrits.^{3, 98, 99, 148}

8. REMARQUES FINALES ET PERSPECTIVES

La modification de l'ECM joue probablement un rôle majeur en altérant la stabilité mécanique des tissus affectés chez les patients EDS. Ces modifications de l'ECM sont susceptibles de se répercuter sur les cellules, entraînant une modification de la mécano-détection et du phénotype cellulaire, probablement par le biais d'un mécanisme dépendant de l'intégrine. En conséquence, la propagation de modifications mécaniques, cellulaires et physiologiques entraîne une réaction chronique à la maladie avec des effets profonds sur les lésions tissulaires et l'instabilité. La stabilisation de l'environnement ECM peut déclencher des signaux mécaniques positifs qui peuvent inverser les phénotypes cellulaires et physiologiques avec des avantages à long terme pour les patients. Cela met en évidence la nécessité d'une physiothérapie attentive tout en tenant compte des tissus conjonctifs déjà compromis. Bien que ce concept puisse s'appliquer largement à l'EDS, son application à la hEDS n'est pas encore connue. Le spectre clinique de la hEDS a été décrit pendant des décennies, avec des progrès significatifs réalisés ces dernières années en ce qui concerne les directives de diagnostic, la connaissance des comorbidités, les options de traitement et la sensibilisation des professionnels de la santé. Cependant, la plupart des données disponibles sur la biologie sous-jacente du hEDS ont une large portée et manquent d'informations claires sur les voies génétiques qui contribuent à l'étiologie et à la pathogenèse de la maladie. L'établissement de ces informations fournira non seulement des voies moléculaires pour la hEDS, mais également d'autres maladies qui affectent les tissus musculo-squelettiques, oculaires, neurologiques et cardiovasculaires.

À ce jour, les découvertes des sciences fondamentales sur les maladies EDS font cruellement défaut. Les réseaux de recherche collective devraient continuer à identifier les facteurs génétiques qui contribuent à la maladie. Mais, en tant que communauté scientifique, nous transférons la

plupart de ces découvertes génétiques dans des modèles animaux appropriés et génétiquement précis pour comprendre les mécanismes moléculaires, biochimiques, mécaniques et physiologiques qui contribuent à l'origine de la maladie et à sa progression. Sans ces connaissances fondamentales, les outils de diagnostic et les thérapies plus efficaces ou curatives pour les sous-types de maladies hypermobiles EDS et EDS resteront énigmatiques.

Les patients EDS peuvent endurer des années sans diagnostics et / ou traitements appropriés. Une sensibilisation accrue de la communauté médicale est nécessaire pour garantir des soins appropriés à ce groupe de personnes touchées. Cette carence médicale peut survenir pendant l'apprentissage, car les étudiants en médecine apprennent « lorsque vous entendez des battements de sabots, recherchez des chevaux et non des zèbres ». Cela signifie rechercher le diagnostic le plus courant et non le plus rare. En tant que tel, le zèbre est devenu le symbole de l'EDS. **Tout comme les zèbres à l'état sauvage, il n'y a pas deux zèbres EDS qui ont les mêmes rayures. Les symptômes et les expériences de tous les patients sont différents,** mais la communauté se réunit comme un groupe de zèbres, appelé un éblouissement.

Une mission de cette revue est d'informer la communauté scientifique et profane de la nécessité d'une sensibilisation et d'une implication accrues dans les sociétés de maladies du tissu conjonctif comme la société EDS. Ceci, à son tour,²²³

REMERCIEMENTS

Le travail au MUSC a été effectué dans une installation construite avec le soutien du National Institutes of Health Grant numéro C06 RR018823 du Programme des installations de recherche extra-muros du Centre national des ressources de recherche. Les autres sources de financement comprennent: les instituts nationaux de la santé: HL131546 (RAN), GM103444 (RAN) et HL149696 (RAN); T32GM132055 et T32HL007260 (CG); Commanditaire de la subvention: American Heart Association; Numéros de subvention: 19TPA34850095 (RAN), 17CSA33590067 (RAN). Nous tenons également à remercier les critiques pour leurs commentaires perspicaces ainsi que la société Ehlers Danlos (<https://www.ehlers-danlos.com>), en particulier Nancy Feracco, IA et Susan Chalela, PT, qui travaillent sans relâche pour la sensibilisation et la sensibilisation EDS. Ce sont des balises constantes d'espoir et de lumière pour les nombreuses personnes qui sont si négativement affectées par le SED et les maladies du tissu conjonctif associées.

LES CONTRIBUTIONS DE L'AUTEUR

Cortney Gensemer: Conceptualisation; enquête; ébauche originale; rédaction-révision et révision. **Randall Burks:** Conceptualisation; enquête; rédaction-révision et révision. **Steven Kautz:** Conceptualisation; enquête. **Daniel Judge:** Conceptualisation; enquête; rédaction-révision et révision. **Mark Lavallee:** Conceptualisation; enquête; rédaction-révision et révision. **Russell Norris:** Conceptualisation; enquête; ébauche originale; rédaction-révision et révision.

LES RÉFÉRENCES

- 1 Beighton P, De Paepe A, Finidori G et al. Nosologie internationale des troubles héréditaires du tissu conjonctif Berlin . *Suis J Med Genet* . 1986 ; **29** : 581 - 594 .
[Bibliothèque en ligne Wiley Web of Science@Google Scholar](#)
- 2 Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ . Syndromes d'Ehlers-danlos: nosologie révisée, Villefranche, 1997 . *Suis J Med Genet* . 1998 ; **77** (1) : 31 - 37 .
[Bibliothèque en ligne Wiley CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)
- 3 Colige A, Sieron AL, Li SW , et al. Le syndrome d'Ehlers-danlos humain de type VII C et la dermatosparaxie bovine sont causés par des mutations du gène procollagène IN-protéinase . *Suis J Hum Genet* . 1999 ; **65** (2) : 308 - 317 .[.https://doi.org/10.1086/302504](https://doi.org/10.1086/302504).
[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)
- 4 Colige A, Nuytinck L, Hausser I , et al. Nouveaux types de mutations responsables du type dermatosparactique du syndrome d'Ehlers-Danlos (type VIIC) et polymorphismes courants du gène ADAMTS2 . *J Invest Dermatol* . 2004 ; **123** (4) : 656 - 663 .[.https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.23406.x](https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.23406.x).
[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)
- 5 Van Damme T, Colige A, Syx D et al. Élargissement du spectre clinique et mutationnel du syndrome d'Ehlers-Danlos, type dermatosparaxis . *Genet Med* . 2016 ; **18** : 882 - 891 .[.https://doi.org/10.1038/gim.2015.188](https://doi.org/10.1038/gim.2015.188).
[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)
- 6 Blackburn PR, Xu Z, Tumelty KE et al. Les altérations bi-alléliques de l'AEBP1 conduisent à un assemblage de collagène et à une structure du tissu conjonctif défectueux entraînant une variante du syndrome d'Ehlers-Danlos . *Suis J Hum Genet* . 2018 ; **102** : 696 - 705 .[.https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.02.018](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.02.018).
[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)
- 7 Ritelli M , Cinquina V , Venturini M et al. Élargissement du spectre clinique et mutationnel du syndrome d'Ehlers-Danlos de type classique lié à l'AEBP1 récessif . *Genes (Bâle)* . 2019 ; **10** (135) : une - 14 .[.https://doi.org/10.3390/genes10020135](https://doi.org/10.3390/genes10020135).
[Google Scholar](#)
- 8 Nakajima M , Mizumoto S , Miyake N et al. Les mutations de B3GALT6, qui code pour une enzyme de la région de liaison glycosaminoglycane, provoquent un spectre de troubles du squelette et du tissu conjonctif . *Suis J Hum Genet* . 2013 ; **92** (6) : 927 - 934 .[.https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.04.003](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.04.003).
[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

-
- 9 Malfait F, Kariminejad A, Van Damme T, et al. Une initiation défectueuse de la synthèse des glycosaminoglycanes due à des mutations B3GALT6 provoque un trouble du tissu conjonctif de type syndrome d'Ehlers-Danlos pléiotropique. *Suis J Hum Genet*. 2013; **92** (6): 935 - 945. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.04.016>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 10 Vorster AA, Beighton P, Ramesar RS. Dysplasie spondyloépimétaphysaire avec laxité articulaire (type Beighton); analyse de mutation dans huit familles sud-africaines touchées. *Clin Genet*. 2015; **87** (5): 492 - 495. <https://doi.org/10.1111/cge.12413>.

[Bibliothèque en ligne Wiley CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 11 Ritelli M, Chiarelli N, Zoppi N et coll. Aperçu de l'étiopathologie du déficit en galactosyltransférase II (GalT-II) à partir du profilage d'expression à l'échelle du transcriptome des fibroblastes cutanés de deux sœurs avec hétérozygotie composée pour deux nouvelles mutations B3GALT6. *Mol Genet Metab Rep*. 2015; **2**: 1 - 15. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2014.11.005>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 12 Sellars EA, Bosanko KA, Lepard T, Garnica A, Schaefer GB. Un nouveau-né présentant des anomalies squelettiques complexes, des contractures articulaires et une opacification cornéenne bilatérale avec sclérocornée. *Séminaire Pediatr Neurol*. 2014; **21** (2): 84 - 87. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2014.04.007>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 13 Honey EM. Dysplasie spondyloépimétaphysaire avec laxité articulaire (type Beighton): un trouble unique en Afrique du Sud. *Afr Med J*. 2016; **106** (6): S54 - S56. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2016.v106i6.10994>.

[Crossref CAS PubMed Google Scholar](#)

- 14 Salter CG, Davies JH, Lune RJ, Fairhurst J, Bunyan D, Foulds N. Définir davantage le spectre phénotypique des mutations B4GALT7. *Am J Med Genet Partie A*. 2016; **170** (6): 1556 - 1563. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37604>.

[Bibliothèque en ligne Wiley CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 15 Guo MH, Stoler J, Lui J et al. Redéfinir la forme progéroïde du syndrome d'Ehlers-Danlos: rapport du quatrième patient avec un déficit en B4GALT7 et revue de la littérature. *Am J Med Genet Partie A*. 2013; **161** (10): 2519 - 2527. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36128>.

[Bibliothèque en ligne Wiley CAS Web of Science@Google Scholar](#)

- 16 Faiyaz-UI-Haque M, Zaidi SHE, Al-Ali M, et al. Une nouvelle mutation faux-sens dans le gène de la galactosyltransférase-I (B4GALT7) dans une famille présentant des anomalies faciosquelettiques et un syndrome d'Ehlers-Danlos ressemblant au type progéroïde. *Suis J Med Genet*. 2004; **128A** (1): 39 - 45. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30005>.

[Bibliothèque en ligne Wiley CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 17 Kresse H, Rosthoj S, Quentin E et al. La petite protéine centrale de protéoglycane sans glycosaminoglycane est sécrétée par les fibroblastes d'un patient atteint d'un syndrome ressemblant à un progéroïde. *Suis J Hum Genet*. 1987; **41** (3): 436 - 453.

[CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 18 Okajima T, Fukumoto S, Furukawat K, Urano T, Furukawa K. Base moléculaire de la variante progéroïde du syndrome d'Ehlers-Danlos. Identification et caractérisation de deux mutations dans le gène galactosyltransférase I. *J Biol Chem*. 1999; **274** (41): 28841 - 28844. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.41.28841>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 19 Quentin E, Gladen A, Roden L, Kresse H. Un défaut génétique dans la biosynthèse du dermatan sulfate protéoglycane: déficit en galactosyltransférase I dans les fibroblastes d'un patient atteint d'un syndrome progéroïde. *Proc Natl Acad Sci États-Unis*. 1990; **87** (4): 1342 - 1346. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.4.1342>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 20 Kapferer-Seebacher I, Heiss-Kisielewsky I, Pepin M, et al. Le syndrome d'Ehlers-Danlos parodontal est causé par des mutations dans C1R et C1S, qui codent pour les sous-composants C1r et C1s du complément. *Suis J Hum Genet*. 2016; **99** (5): 1005 - 1014. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.08.019>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 21 Miyake N, Kosho T, Mizumoto S et al. Mutations de perte de fonction du CHST14 dans un nouveau type de syndrome d'Ehlers-Danlos. *Hum Mutat*. 2010; **31** (8): 966 - 974. <https://doi.org/10.1002/humu.21300>.

[Bibliothèque en ligne Wiley CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 22 Malfait F, Syx D, Vlummens P, et al. Le syndrome d'Ehlers-Danlos musculocontractural (ancien EDS de type VIB) et le syndrome du pied bot du pouce en adduction (ATCS) représentent une seule entité clinique causée par des mutations dans le gène CHST14 codant pour la dermatan-4-sulfotransférase 1. *Hum Mutat*. 2010; **31** (11): 1233 - 1239. <https://doi.org/10.1002/humu.21355>.

[Bibliothèque en ligne Wiley CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 23 Syx D, Van Damme T, Symoens S et coll. Hétérogénéité génétique et variabilité clinique du syndrome d'Ehlers-Danlos musculocontractural causé par une altération de la biosynthèse du sulfate de dermatane. *Hum Mutat*. 2015; **36** (5): 535 - 547. <https://doi.org/10.1002/humu.22774>.

[Bibliothèque en ligne Wiley CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 24 Nuytinck L, Freund M, Lagae L, Pierard GE, Hermanns-Le T, De Paepe A. Le syndrome d'Ehlers-Danlos classique causée par une mutation dans le collagène de type I. *Suis J Hum Genet*. 2000; **66** (4): 1398 - 1402. <https://doi.org/10.1086/302859>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 25 Malfait F, Symoens S, De Backer J, et al. Trois substitutions de l'arginine à la cystéine dans la chaîne pro-alpha (I)-collagène provoquent un syndrome d'Ehlers-Danlos avec une propension à la rupture artérielle au début de l'âge adulte. *Hum Mutat*. 2007; **28** (4): 387 - 395. <https://doi.org/10.1002/humu.20455>.

[Bibliothèque en ligne Wiley CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 26 Ritelli M, Dordoni C, Venturini M, et al. Caractérisation clinique et moléculaire de 40 patients atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos classique: identification de 18 nouvelles mutations COL5A1 et 2 COL5A2. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; **8** (58): 1 - 19. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-58>.

[PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 27 Cole WG, Chan D, Chambers GW, Walker ID, Bateman JF. Délétion de 24 acides aminés de la chaîne pro-alpha 1 (I) du procollagène de type I chez un patient atteint du syndrome d'Ehlers - Danlos de type VII - *PubMed*. *J Biol Chem*. 1986; **261** (12): 5496 - 5503.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 28 D'Alessio M, Ramirez F, Blumberg BD, et al. Caractérisation d'un défaut d'épissage COL1A1 dans un cas de syndrome d'Ehlers-Danlos de type VII: preuve supplémentaire d'homogénéité moléculaire. *Suis J Hum Genet*. 1991; **49** (2): 400 - 406.

[PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 29 Byers PH, Duvic M, Atkinson M, et al. D' Ehlers-Danlos type de syndrome du résultat VIIA et VIIB de mutations jonction d'épissage ou des deletions génomiques impliquant exon 6 dans les gènes COL1A1 et COL1A2 collagène de type I. *Suis J Med Genet*. 1997 ; **72** (1): 94 - 105 . [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19971003\)72:1<94::AID-AJMG20>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19971003)72:1<94::AID-AJMG20>3.0.CO;2-O).

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 30 Hata R-I, Kurata S-I, Shinkai H. Existence de gènes de collagène pro α 2 (I) défectueux chez un patient présentant une variante du syndrome d'Ehlers-Danlos défectueuse en pro α 2 (I). *Eur J Biochem*. 1988 ; **174** (2): 231 - 237 . <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1988.tb14087.x>.

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 31 Nicholls AC, Valler D, Wallis S, Pope FM. L'homozygotie pour une mutation du site d'épissage du gène COL1A2 donne une chaîne pro α 2 (I) non fonctionnelle et un phénotype clinique EDS / OI [10]. *J Med Genet*. 2001 ; **38** (2): 132 - 135 . <https://doi.org/10.1136/jmg.38.2.132>.

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 32 Schwarze U, Hata RI, McKusick VA, et al. La forme valvulaire cardiaque autosomique récessive rare du syndrome d'Ehlers-Danlos résulte de mutations dans le gène COL1A2 qui activent la voie de désintégration de l'ARN induite par le non-sens . *Suis J Hum Genet*. 2004 ; **74** (5): 917 - 930 . <https://doi.org/10.1086/420794>.

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 33 Malfait F, Symoens S, Coucke P, Nunes L, De Almeida S, De Paepe A. L'absence totale de la chaîne alpha2 (I) du collagène de type I provoque une forme rare de syndrome d'Ehlers-Danlos avec hypermobilité et propension aux problèmes valvulaires cardiaques . *J Med Genet*. 2006 ; **43** (e36): 1 - 5 . <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.038224>.

[PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 34 Steinmann B, Tuderman L, Peltonen L, Martin GR, McKusick VA, Prockop DJ. Preuve d'une mutation structurelle du procollagène de type I chez un patient atteint du syndrome d'Ehlers-Danlos de type VII . *J Biol Chem*. 1980 ; **255** (18): 8887 - 8893 .

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 35 Un défaut de collagène hétérozygote dans une variante du syndrome d'Ehlers-Danlos de type VII. Preuve d'un domaine amino-télopeptide supprimé dans la chaîne Pro-Alpha 2 (I). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2993307/?dopt=Abstract>. Consulté le 20 mai 2020.

[Google Scholar](#)

- 36 Nicholls AC, Oliver J, Renouf DV, McPheat J, Palan A, Pope FM. Syndrome d'Ehlers-Danlos de type VII: un changement de base unique qui provoque un saut d'exon dans la chaîne de collagène de type I α 2 (I). *Hum Genet*. 1991 ; **87** (2): 193 - 198 . <https://doi.org/10.1007/BF00204180>.

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 37 Vasan NS, Kuivaniemi H, Vogel BE et al. Une mutation dans le gène pro alpha 2 (I) (COL1A2) pour le procollagène de type I dans le syndrome d'Ehlers-Danlos de type VII: preuves suggérant que le saut de l'exon 6 dans l'épissage de l'ARN peut être une cause fréquente du phénotype . *Suis J Hum Genet*. 1991 ; **48** (2): 305 - 317 .

[CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

-
- 38 Klaassens M, Reinstein E, Hilhorst-Hofstee Y, et al. Arthrochalasie de type Ehlers-Danlos (VIIA-B) - élargissement du phénotype: de la vie prénatale à l'âge adulte . *Clin Genet* . 2012 ; **82** (2): 121 - 130 . <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01758.x> .

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [CAS PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 39 Hatamochi A, Hamada T, M Yoshino, Hashimoto T. Le premier cas japonais de type arthrochalasie du syndrome d'Ehlers-Danlos avec mutation du gène COL1A2 . *Gene* . 2014 ; **538** (1): 199 - 203 . <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.01.033> .

[Crossref](#) [CAS PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 40 Narcisi P, Richards A, Ferguson S, Pape MF. Une famille atteinte du syndrome d'Ehlers-Danlos de type III / syndrome d'hypermobilité articulaire a une substitution glycine 637 en sérine dans le collagène de type III . *Hum Mol Genet* . 1994 ; **3** (3): 1617 - 1620 .

[Crossref](#) [CAS PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 41 Frank M, Albuissou J, Ranque B et coll. Le type de variants du gène COL3A1 est associé au phénotype et à la gravité du syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire . *Eur J Hum Genet* . 2015 ; **23** (12): 1657 - 1664 . <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.32> .

[Crossref](#) [CAS PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 42 Pepin MG, Schwarze U, Rice KM, Liu M, Leistriz D, Byers PH. La survie est affectée par le type de mutation et le mécanisme moléculaire dans le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire (EDS de type IV) . *Genet Med* . 2014 ; **16** (12): 881 - 888 . <https://doi.org/10.1038/gim.2014.72> .

[Crossref](#) [CAS PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 43 Symoens S, Syx D, Malfait F et coll. Une analyse moléculaire complète met en évidence des mutations du collagène de type V chez plus de 90% des patients atteints d'EDS classique et permet d'affiner les critères de diagnostic . *Hum Mutat* . 2012 ; **33** (10): 1485 - 1493 . <https://doi.org/10.1002/humu.22137> .

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [CAS PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 44 Les mutations dans le gène du collagène XII définissent une nouvelle forme de myopathie liée à la matrice extracellulaire. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24334769/?dopt=Abstract>. Consulté le 21 mai 2020.

[Google Scholar](#)

- 45 Zou Y, Zwolanek D, Izu Y, et al. Les mutations récessives et dominantes de COL12A1 provoquent un nouveau syndrome de chevauchement EDS / myopathie chez l'homme et la souris . *Hum Mol Genet* . 2014 ; **23** (9): 2339 - 2352 .

[Crossref](#) [CAS PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 46 Punetha J, Kesari A, Hoffman EP, et al. Le nouveau variant Col12A1 élargit le tableau clinique des myopathies congénitales avec des défauts de la matrice extracellulaire . *Nerf musculaire* . 2017 ; **55** (2): 277 - 281 . <https://doi.org/10.1002/mus.25232> .

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [CAS PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 47 Müller T, Mizumoto S, Suresh I, et al. La perte de la fonction de la dermatane sulfate épimérase (DSE) entraîne un syndrome d'Ehlers-Danlos musculocontractural . *Hum Mol Genet* . 2013 ; **22** (18): 3761 - 3772 .

[Crossref](#) [CAS PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

-
- 48 Baumann M , Giunta C , Krabichler B et al. Les mutations de FKBP14 provoquent une variante du syndrome d'Ehlers-Danlos avec cyphoscoliose progressive, myopathie et perte auditive . *Suis J Hum Genet* . 2012 ; **90** : 201 - 216 . <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.12.004>.

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 49 Aldeeri AA , Alazami AM , Hijazi H , Alzahrani F , Alkuraya FS . Peau ombilicale excessivement redondante en tant que caractéristique clinique précoce potentielle du syndrome de Morquio et du syndrome d'Ehlers-Danlos lié à FKBP14 . *Clin Genet* . 2014 ; **86** (5) : 469 - 472 . <https://doi.org/10.1111/cge.12414>.

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 50 Murray ML , Yang M , Fauth C , Byers PH . Syndrome d'Ehlers-Danlos lié au FKBP14: extension du phénotype pour inclure les complications vasculaires . *Am J Med Genet Partie A* . 2014 ; **164** (7) : 1750 - 1755 . <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36492>.

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [CAS](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 51 Dordoni C , Ciaccio C , Venturini M , Calzavara-Pinton P , Ritelli M , Colombi M . *Délimitation plus poussée du syndrome d'Ehlers-Danlos lié à FKBP14 : un patient présentant des complications vasculaires précoces et une cyphoscoliose non progressive, et revue de la littérature* . *Am J Med Genet Partie A* . 2016 ; **170** (8) : 2031 - 2038 . <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37728>.

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 52 Syx D , Symoens S , Steyaert W , De Paepe A , Coucke PJ , Malfait F . Le syndrome d'Ehlers-Danlos, de type hypermobilité, est lié au chromosome 8p22-8p21.1 dans une famille belge élargie . *Marqueurs de maladie* . Londres, Royaume-Uni : Hindawi Publishing Corporation; 2015 . <https://doi.org/10.1155/2015/828970>

[Crossref](#) [Google Scholar](#)

- 53 Burkitt Wright EMM , Spencer HL , Daly SB , et al. Les mutations du PRDM5 dans le syndrome de la cornée fragile identifient une voie régulant le développement et le maintien de la matrice extracellulaire . *Suis J Hum Genet* . 2011 ; **88** (6) : 767 - 777 . <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.05.007>.

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 54 Avgitidou G , Siebelmann S , Bachmann B , Kohlhase J , Heindl LM , Cursiefen C . Syndrome de la cornée fragile: rapport de cas avec une nouvelle mutation dans le gène PRDM5 et revue de la littérature . *Case Rep Ophthalmol Med* . 2015 ; **2015** : 637084 . <https://doi.org/10.1155/2015/637084>.

[PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 55 Aldahmesh MA , Mohamed JY , Alkuraya FS . Une nouvelle mutation dans PRDM5 dans le syndrome de la cornée fragile . *Clin Genet* . 2012 ; **81** (2) : 198 - 199 . <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01808.x>.

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 56 Giunta C , Randolph A , Steinmann B . Analyse de mutation du gène PLOD1: une approche efficace en plusieurs étapes pour le diagnostic moléculaire du type kyphoscoliotique du syndrome d'Ehlers-Danlos (EDS VIA) . *Mol Genet Metab* . 2005 ; **86** (1-2) : 269 - 276 . <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.04.014>.

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 57 Hyland J , Ala-Kokko L , Royce P , Steinmann B , Kivirikko KI , Myllylä R . Un codon stop homozygote dans le gène de la lysyl hydroxylase chez deux frères et sœurs atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos de type VI . *Nat Genet* . 1992 ; **2** (3) : 228 - 231 . <https://doi.org/10.1038/ng1192-228>.

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

-
- 58 Ha VT , Marshall MK , Elsas LJ , Pinnell SR , Yeowell HN . Un patient atteint du syndrome d'Ehlers-Danlos de type VI est un hétérozygote composé pour des mutations du gène de la lysyl hydroxylase . *J Clin Invest* . 1994 ; **93** (4) : 1716 - 1721 . <https://doi.org/10.1172/JCI117155> .

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 59 Brinckmann J , Açil Y , Feshchenko S , et al. Syndrome d'Ehlers-Danlos type VI: déficit en lysyl hydroxylase dû à une nouvelle mutation ponctuelle (W612C) . *Arch Dermatol Res* . 1998 ; **290** (4) : 181 - 186 . <https://doi.org/10.1007/s004030050287> .

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 60 Walker LC , Marini JC , Grange DK , Filie J , Yeowell HN . Un patient atteint du syndrome d'Ehlers-Danlos de type VI est homozygote pour un codon de terminaison prématurée dans l'exon 14 du gène de la lysyl hydroxylase 1 . *Mol Genet Metab* . 1999 ; **67** (1) : 74 - 82 . <https://doi.org/10.1006/mgme.1999.2824> .

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 61 Walker LC , Overstreet MA , Siddiqui A , et al. Une nouvelle mutation dans le gène de la lysyl hydroxylase 1 entraîne une diminution de l'activité de la lysyl hydroxylase chez un patient ehlers-danlos VIA . *J Invest Dermatol* . 2005 ; **124** (5) : 914 - 918 . <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23727.x> .

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 62 Yeowell HN , Allen JD , Walker LC , Overstreet MA , Murad S , Thai SF . La suppression de la cystéine 369 dans la lysyl hydroxylase 1 élimine l'activité enzymatique et provoque le syndrome d'Ehlers-Danlos de type VI . *Matrix Biol* . 2000 ; **19** (1) : 37 - 46 . [https://doi.org/10.1016/S0945-053X\(99\)00055-4](https://doi.org/10.1016/S0945-053X(99)00055-4) .

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 63 Yeowell HN , Walker LC , fermier B , Heikkinen J , Myllyla R . Analyse mutationnelle du gène de la lysyl hydroxylase 1 (PLOD) chez six patients non apparentés atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos de type VI: exclusion prénatale de ce trouble dans une famille . *Hum Mutat* . 2000 ; **16** (1) . [https://doi.org/10.1002/1098-1004\(200007\)16:1<90::AID-HUMU19>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1098-1004(200007)16:1<90::AID-HUMU19>3.0.CO;2-U) .

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

- 64 Abdalla EM , Rohrbach M , Bürer C , et al. Syndrome d'Ehlers-Danlos de type cyphoscoliotique (EDS VIA) chez six patients égyptiens présentant un phénotype clinique homogène . *Eur J Pediatr* . 2015 ; **174** (1) : 105 - 112 . <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2429-9> .

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 65 Thon F , Doğanlar ZB , Özdemir H , Kabayel DD . Gènes liés au syndrome d'Ehlers-Danlos et taux sériques de strontium, de zinc et de lithium dans l'hypermobilité articulaire généralisée: une étude cas-témoins . *Connect Tissue Res* . 2019 ; **00** (00) : 1 - 11 . <https://doi.org/10.1080/03008207.2019.1675648> .

[Crossref](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 66 Giunta C , Elçioğlu NH , Albrecht B , et al. Forme dysplasique Spondylocheiro du syndrome d'Ehlers-Danlos - une entité autosomique-récessive causée par des mutations dans le gène transporteur du zinc SLC39A13 . *Suis J Hum Genet* . 2008 ; **82** (6) : 1290 - 1305 . <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.05.001> .

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 67 Fukada T , Civic N , Furuichi T et al. Le transporteur de zinc SLC39A13 / ZIP13 est nécessaire pour le développement du tissu conjonctif; son implication dans les voies de signalisation BMP / TGF- β . *PLoS One* . 2008 ; **3** (11) . <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003642> .

[Crossref](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

-
- 68 Abu A, Frydman M, Marek D et al. Des mutations délétères dans le gène du doigt de zinc 469 provoquent un syndrome de la cornée fragile . *Suis J Hum Genet* . 2008 ; **82** (5) : 1217 - 1222 . <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.04.001> .

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 69 Christensen AE, Knappskog PM, Midtbø M, et al. Syndrome de la cornée fragile associé à une mutation faux-sens dans le gène du doigt de zinc 469 . *Enquête sur Ophthalmol Vis Sci* . 2010 ; **51** (1) : 47 - 52 . <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4251> .

[Crossref](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 70 Khan AO, Aldahmesh MA, Alkuraya FS . Cornée fragile sans signes extraoculaires cliniquement évidents chez un adulte porteur d'une nouvelle mutation homozygote ZNF469 . *Genet ophthalmique* . 2012 ; **33** (4) : 257 - 259 . <https://doi.org/10.3109/13816810.2012.670362> .

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 71 Al-Owain M, Al-Dosari MS, Sunker A, Shuaib T, Alkuraya FS . Identification d'une nouvelle mutation ZNF469 dans une grande famille avec le phénotype Ehlers-Danlos . *Gene* . 2012 ; **511** (2) : 447 - 450 . <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.09.022> .

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 72 Rohrbach M, Spencer HL, Porter LF, et al. Le ZNF469 fréquemment muté dans le syndrome de la cornée fragile (BCS) est un gène d'exon unique régulant éventuellement l'expression de plusieurs composants de la matrice extracellulaire . *Mol Genet Metab* . 2013 ; **109** (3) : 289 - 295 . <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.04.014> .

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 73 Ramappa M, Wilson ME, Rogers RC, Trivedi RH . Syndrome de la cornée fragile: rapport de cas et comparaison avec le syndrome d'Ehlers Danlos . *J AAPOS* . 2014 ; **18** (5) : 509 - 511 . <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2014.06.013> .

[Crossref](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 74 Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. Le classement international 2017 des syndromes d'Ehlers-Danlos . *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* . 2017 ; **175** (1) : 8 - 26 . <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31552> .

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 75 Castori M, Tinkle B, Levy H, Grahame R, Malfait F, Hakim A. Un cadre pour la classification de l'hypermobilité articulaire et des conditions associées . *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* . 2017 ; **175** : 148 - 157 . <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31539> .

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 76 Tinkle BT, oiseaux HA, Grahame R, Lavalée M, Levy HP, Sillence D . L'absence de distinction clinique entre le type d'hypermobilité du syndrome d'Ehlers-Danlos et le syndrome d'hypermobilité articulaire (alias syndrome d'hypermobilité) . *Am J Med Genet Partie A* . 2009 ; **149A** (11) : 2368 - 2370 . <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33070> .

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 77 Al - Jarallah K, Shehab D, Al - Jaser MT, et al. Prévalence de l'hypermobilité articulaire au Koweït . *Int J Rheum Dis* . 2017 ; **20** (8) : 935 - 940 . <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12556> .

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

-
- 78 Gocentas A, Jascaniniene N, Pasek M, et al. Prévalence de l'hypermobilité articulaire généralisée chez les enfants d'âge scolaire de la région du centre-est de l'Europe. *Folia Morphol*. 2016 ; **75** (1): 48 - 52 .<https://doi.org/10.5603/FM.a2015.0065>.

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 79 Rikken - Bultman DG, Wellink L, van Dongen PW. Hypermobilité dans deux populations scolaires néerlandaises. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1997 ; **73** (2): 189 - 192 .[https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(97\)02745-0](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(97)02745-0).

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 80 Jansson A, Saartok T, Werner S, Renström P. Laxité articulaire générale chez 1845 écoliers suédois d'âges différents: distributions spécifiques à l'âge et au sexe. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2004 ; **93** (9): 1202 - 1206 .<https://doi.org/10.1080/08035250410023971>.

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 81 El-Garf AK, Mahmoud GA, Mahgoub EH. Hypermobilité chez les enfants égyptiens: prévalence et caractéristiques. *J Rheumatol*. 1998 ; **25** (5): 1003 - 1005 .

[CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 82 Clinch J, Deere K, Sayers A et coll. Épidémiologie de la laxité articulaire généralisée (hypermobilité) chez les enfants de quatorze ans du Royaume-Uni: une évaluation basée sur la population. *Arthritis Rheum*. 2011 ; **63** (9): 2819 - 2827 .<https://doi.org/10.1002/art.30435>.

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 83 Subramanyan V, Janaki KY. Hypermobilité articulaire chez les enfants du sud de l'Inde. *Pédiatrie indien*. 1996 ; **33** (9): 771 - 772 .

[PubMed](#) [Google Scholar](#)

- 84 Gedalia A, personne DA, brasseur EJ, Giannini EH. Hypermobilité des articulations dans l'arthrite / arthralgie épisodique juvénile. *J Pediatr*. 1985 ; **107** (6): 873 - 876 .[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(85\)80178-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(85)80178-5).

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 85 Larsson LG, Baum J, Mudholkar GS, Srivastava DK. Hypermobilité: prévalence et caractéristiques dans une population suédoise. *Rheumatologie*. 1993 ; **32** (2): 116 - 119 .<https://doi.org/10.1093/rheumatology/32.2.116>.

[Crossref](#) [CAS](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 86 Birrell FN, Adebajo AO, Hazleman BL, Silman AJ. Forte prévalence de laxité articulaire chez les Africains de l'Ouest. *Rheumatologie*. 1994 ; **33** (1): 56 - 59 .<https://doi.org/10.1093/rheumatology/33.1.56>.

[Crossref](#) [CAS](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 87 Grahame R. Hypermobilité articulaire et troubles génétiques du collagène: sont-ils liés? *Arch Dis Child*. 1999 ; **80** (2): 188 - 191 .<https://doi.org/10.1136/adc.80.2.188>.

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 88 Castori M, Camerota F, Celletti C et al. Histoire naturelle et manifestations du syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobilité: une étude pilote sur 21 patients. *Am J Med Genet Partie A*. 2010 ; **152A** (3): 556 - 564 .<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33231>.

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

-
- 89 Castori M, Camerota F, Celletti C, Grammatico P, Padoue L. Syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobilité et excès de femelles atteintes: mécanismes et perspectives possibles. *Am J Med Genet Partie A*. 2010; **152A** (9): 2406 - 2408. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33585>.

[Bibliothèque en ligne Wiley CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 90 Steinmann B, Royce PM, Superti-Furga A. Le syndrome d'Ehlers-Danlos. *Tissu conjonctif et ses troubles héréditaires*. Hoboken, New Jersey : Wiley - Liss, Inc; 2003 : 431 - 523 .

[Bibliothèque en ligne Wiley Google Scholar](#)

- 91 Demmler JC, Atkinson MD, Reinhold EJ, Choy E, Lyons RA, Brophy ST. Prévalence diagnostiquée du syndrome d'Ehlers-Danlos et du trouble du spectre d'hypermobilité au Pays de Galles, Royaume-Uni: étude de cohorte électronique nationale et comparaison cas-témoins. *BMJ Open*. 2019; **9** (11): e031365. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031365>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 92 Hakim AJ, Grahame R. Un questionnaire simple pour détecter l'hypermobilité: un complément à l'évaluation des patients souffrant de douleurs musculo-squelettiques diffuses. *Int J Clin Pract*. 2003; **57** (3): 163 - 166 .

[CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 93 Grahame R, Hakim AJ. Arachnodactylie - une clé pour diagnostiquer les troubles héréditaires du tissu conjonctif. *Nat Rev Rheumatol*. 2013; **9** (6): 358 - 364. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.24>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 94 De Wandele I, Rombaut L, Malfait F, De Backer T, De Paepe A, Calders P. Hétérogénéité clinique chez les patients présentant le type d'hypermobilité du syndrome d'Ehlers-Danlos. *Res Dev Disabil*. 2013; **34** (3): 873 - 881. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.11.018>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 95 McGillis L, Mina DS, Soever L et al. Utilisation des critères de diagnostic de 2017 pour le hEDS par la clinique du syndrome de Toronto GoodHope Ehlers-Danlos: un examen rétrospectif. *Am J Med Genet Partie A*. 2020; **182** : 484 - 492. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61459>.

[Bibliothèque en ligne Wiley PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 96 Copetti M, Morlino S, Colombi M, Grammatico P, Fontana A, Castori M. Classes de gravité chez les adultes atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile / troubles du spectre d'hypermobilité: une étude pilote de 105 patients italiens. *Rheumatol (Royaume-Uni)*. 2019; **58** (10): 1722 - 1730. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez029>.

[PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 97 Stern CM, Pepin MJ, Stoler JM, Kramer DE, Spencer SA, Stein CJ. Affections musculo-squelettiques dans une population pédiatrique atteinte du syndrome d'Ehlers-Danlos. *J Pediatr*. 2017; **181** : 261 - 266. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.10.078>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 98 Chopra P, Tinkle B, Hamonet C, et al. Gestion de la douleur dans les syndromes d'Ehlers-Danlos. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2017; **175** (1): 212 - 219. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31554>.

[Bibliothèque en ligne Wiley PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 99 Ericson WB, Wolman R. Prise en charge orthopédique des syndromes d'Ehlers-Danlos. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2017; **175** (1): 188 - 194. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31551>.

[Bibliothèque en ligne Wiley PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 100 Stanitski DF, Nadjarian R, Startitski CL, baoulé E, Tsipouras P. *Manifestations orthopédiques du syndrome d'Ehlers-Danlos*. Vol **376**. Philadelphie, Pennsylvanie : Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

[Crossref Google Scholar](#)

- 101 Beighton P. Manifestations articulaires du syndrome d'Ehlers-Danlos. *Semin Arthritis Rheum*. 1972; **3**: 246 - 261.

[Crossref Google Scholar](#)

- 102 McKeon KE, London DA, Osei DA et al. Hyperlaxité ligamentaire et ganglions dorsaux du poignet. *J Hand Surg Am*. 2013; **38** (11): 2138 - 2143. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2013.08.109>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 103 Inamadar AC, Palit A. Signes cutanés dans les troubles héréditaires du tissu conjonctif. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2004; **70** (4): 253 - 255.

[PubMed Google Scholar](#)

- 104 Rolfes MC, Deyle DR, roi KS, JL Main, Graff AH, Derauf C. Incidence des fractures dans le syndrome d'Ehlers-Danlos - une étude cas-témoins basée sur la population. *La maltraitance des enfants Négl*. 2019; **91**: 95 - 101. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2019.03.008>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 105 Castori M. Syndrome (s) d'Ehlers-Danlos imitant la maltraitance des enfants: y a-t-il un impact sur la pratique clinique? *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2015; **169** (4): 289 - 292. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31460>.

[Bibliothèque en ligne Wiley PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 106 Tinkle B, Castori M, Berglund B, et al. Syndrome hypermobile d'Ehlers-Danlos (alias syndrome d'Ehlers-Danlos type III et syndrome d'Ehlers-Danlos type hypermobilité): description clinique et histoire naturelle. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2017; **175**: 48 - 69. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31538>.

[Bibliothèque en ligne Wiley PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 107 Mazziotti G, Dordoni C, Doga M, et al. Forte prévalence des fractures vertébrales radiologiques chez les patients adultes atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos. *Os*. 2016; **84**: 88 - 92. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.12.007>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 108 Dolan AL, Arden NK, Grahame R, Spector TD. Évaluation de l'os dans le syndrome d'Ehlers Danlos par échographie et densitométrie. *Ann Rheum Dis*. 1998; **57**: 630 - 633.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 109 Eller - Vainicher C, Bassotti A, Imeraj A, et al. Atteinte osseuse chez les patients adultes atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos. *Osteoporos Int*. 2016; **27**: 2525 - 2531. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3562-2>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 110 Bravo JF, Wolff C. Etude clinique des troubles héréditaires des tissus conjonctifs dans une population chilienne. *Arthritis Rheum*. 2006; **54** (2): 515 - 523. <https://doi.org/10.1002/art.21557>.

[Bibliothèque en ligne Wiley PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

-
- 111 Castori M. Syndrome d'Ehlers-Danlos, type d'hypermobilité: trouble héréditaire du tissu conjonctif sous-diagnostiqué avec manifestations mucocutanées, articulaires et systémiques. *ISRN Dermatol*. 2012; **2012**: 1 - 22. <https://doi.org/10.5402/2012/751768>.

[Crossref](#) [Google Scholar](#)

- 112 Catala-Pétavy C, Machet L, Georgesco G, Pétavy F, Maruani A, Vaillant L. Contribution de la biométrie cutanée au diagnostic du syndrome d'Ehlers-Danlos dans une série prospective de 41 patients. *Skin Res Technol*. 2009; **15** (4): 412 - 417. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0846.2009.00379.x>.

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [CAS PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 113 Eisenbeiss C, Martinez A, Hagedorn-Greiwe M, Reinhardt DP, Bätge B, Brinckmann J. Diminution de l'épaisseur de la peau: un nouveau critère diagnostique mineur pour les types classiques et d'hypermobilité du syndrome d'Ehlers-Danlos. *Br J Dermatol*. 2003; **149** (4): 850 - 852. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05439.x>.

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [CAS PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 114 Hakim AJ, Sahota A. Hypermobilité articulaire et élasticité cutanée: les troubles héréditaires du tissu conjonctif. *Clin Dermatol*. 2006; **24**: 521 - 533. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.07.013>.

[Crossref](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 115 Carley ME, Schaffer J. Incontinence urinaire et prolapsus des organes pelviens chez les femmes atteintes du syndrome de Marfan ou d'Ehlers-Danlos. *Suis J Obstet Gynecol*. 2000; **182** (5): 1021 - 1023. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.105410>.

[Crossref](#) [CAS PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 116 Mastoroudes H, Giarenis I, Cardozo L, et al. Prolapsus et fonction sexuelle chez les femmes atteintes du syndrome d'hypermobilité articulaire bénigne. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2013; **120** (2): 187 - 192. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12082>.

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [CAS PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 117 Hurst BS, Lange SS, Kullstam SM et al. Défis obstétriques et gynécologiques chez les femmes atteintes du syndrome d'Ehlers-Danlos. *Obstet Gynecol*. 2014; **123** (3): 506 - 513. <https://doi.org/10.1097/AOG.000000000000123>.

[Crossref](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 118 Hugon-Rodin J, Lebègue G, Becourt S, Hamonet C, Gompel A. Symptômes gynécologiques et influence sur la vie reproductive chez 386 femmes atteintes du syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobilité: une étude de cohorte. *Orphanet J Rare Dis*. 2016; **11**: 124. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0511-2>.

[Crossref](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 119 Khalil H, Dfsrh R, Hla TT. Un rapport de cas de prise en charge obstétricale d'une grossesse avec syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile et revue de la littérature. *Obstet Med*. 2013; **6** (2): 80 - 82. <https://doi.org/10.1177/1753495X13482894>.

[Crossref](#) [CAS PubMed](#) [Google Scholar](#)

- 120 Sundelin HEK, Stephansson O, Johansson K, Ludvigsson JF. Résultat de la grossesse dans le syndrome d'hypermobilité articulaire et le syndrome d'Ehlers-Danlos. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017; **96** (1): 114 - 119. <https://doi.org/10.1111/aogs.13043>.

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

-
- 121 Beynnon BD , Johnson RJ , Braun S , et al. La relation entre la phase du cycle menstruel et la lésion du ligament croisé antérieur: une étude cas-témoin de skieurs alpins récréatifs . *Am J Sports Med* . 2006 ; **34** (5) : 757 - 764 . <https://doi.org/10.1177/0363546505282624> .

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 122 Wojtys EM , Huston LJ , Boynton MD , Spindler KP , Lindenfeld TN . L'effet du cycle menstruel sur les blessures du ligament croisé antérieur chez les femmes tel que déterminé par les niveaux d'hormones . *Am J Sports Med* . 2002 ; **30** (2) : 182 - 188 . <https://doi.org/10.1177/03635465020300020601> .

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 123 Adachi N , Nawata K , Maeta M , Kurozawa Y . Relation entre la phase du cycle menstruel et les blessures du ligament croisé antérieur chez les adolescentes athlètes . *Arch Orthop Trauma Surg* . 2008 ; **128** (5) : 473 - 478 . <https://doi.org/10.1007/s00402-007-0461-1> .

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 124 Rahr-Wagner L , Thillemann M , Mehnert F , Pedersen AB , Lind M . L'utilisation de contraceptifs oraux est-elle associée à une lésion du ligament croisé antérieur opérée? Une étude cas-témoins du registre danois de reconstruction des ligaments du genou . *Am J Sports Med* . 2014 ; **42** : 2897 - 2905 . <https://doi.org/10.1177/0363546514557240> .

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 125 Grey AM , Gugala Z , Baillargeon JG . Effets de l'utilisation de la contraception orale sur l'épidémiologie des lésions du ligament croisé antérieur . *Exercice sportif Med Sci* . 2016 ; **48** (4) : 648 - 654 . <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000806> .

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 126 Jen M , Nallasamy S . Manifestations oculaires de troubles génétiques de la peau . *Clin Dermatol* . 2016 ; **34** (2) : 242 - 275 . <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2015.11.008> .

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 127 Gharbieh M , Moramarco A , Castori M , Parisi F . Caractéristiques oculaires dans le syndrome d'hypermobilité articulaire / type d'hypermobilité du syndrome d'Ehlers-Danlos: une étude de microscopie confocale clinique et in vivo . *AJOPHT* . 2012 ; **154** : 593 - 600.e1 . <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.03.023> .

[Google Scholar](#)

- 128 Mishra MB , Ryan P , Atkinson P et coll. Caractéristiques extra-articulaires du syndrome d'hypermobilité articulaire bénigne . *Br J Rheumatol* . 1996 ; **35** : 861 - 866 .

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 129 Louie A , Meyerle C , Francomano C et al. Enquête sur les expériences de chirurgie ophtalmique des patients Ehlers-Danlos . *Mol Genet Genomic Med* . 2020 ; **8** : e1155 . <https://doi.org/10.1002/mgg3.1155> .

[Bibliothèque en ligne Wiley PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 130 Honoré MB , Lauridsen EF , Sonnesen L . Caractéristiques oro-dentaires chez les patients atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile par rapport à un groupe témoin sain . *J Oral Rehabil* . 2019 ; **46** (11) : 1055 - 1064 . <https://doi.org/10.1111/joor.12838> .

[Bibliothèque en ligne Wiley CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

-
- 131 Mitakides J, Tinkle BT. Manifestations orales et mandibulaires dans les syndromes d'Ehlers-Danlos; Manifestations orales et mandibulaires dans les syndromes d'Ehlers-Danlos. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2017; **175** : 220 - 225. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31541>.

[Bibliothèque en ligne Wiley PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 132 De Paepe A, Malfait F. Saignements et ecchymoses chez les patients atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos et d'autres troubles vasculaires du collagène. *Br J Haematol*. 2004; **127** (5): 491 - 500. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05220.x>.

[Bibliothèque en ligne Wiley PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 133 Létourneau Y, Pérusse R, Buithieu H. Manifestations orales du syndrome d'Ehlers-Danlos. *J Can Dent Assoc*. 2001; **67** (6): 330 - 334.

[CAS PubMed Google Scholar](#)

- 134 Norton LA, Assael LA. Considérations orthodontiques et articulaires temporo-mandibulaires dans le traitement des patients atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos. *Am J Orthod Orthod Dentofacial Orthop*. 1997; **111** (1): 75 - 84. [https://doi.org/10.1016/s0889-5406\(97\)70305-6](https://doi.org/10.1016/s0889-5406(97)70305-6).

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 135 Abel MD, Carrasco LR. Syndrome d'Ehlers-Danlos: classifications, manifestations buccales et considérations dentaires. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontol*. 2006; **102** (5): 582 - 590. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.03.018>.

[Crossref PubMed Google Scholar](#)

- 136 Reinstein E, CD Delozier, Simon Z, Bannykh S, Rimoin DL, Curry CJ. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type VIII est un trouble cliniquement hétérogène associé principalement à une maladie parodontale et à des caractéristiques variables du tissu conjonctif. *Eur J Hum Genet*. 2013; **21** (2): 233 - 236. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.132>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 137 Hakim AJ, Grahame R, Norris P, Hopper C. Échec anesthésique local dans le syndrome d'hypermobilité articulaire. *JR Soc Med*. 2005; **98** (2): 84 - 85. <https://doi.org/10.1258/jrsm.98.2.84>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 138 Wiesmann T, Castori M, Malfait F, Wulf H. Recommandations pour l'anesthésie et la prise en charge périopératoire chez les patients atteints du (des) syndrome (s) d'Ehlers-Danlos. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; **9** (1): 109. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0109-5>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 139 Arendt-Nielsen L, Kaalund SS, Bjerring P, Hogsaa B. Effet insuffisant des analgésiques locaux chez les patients Ehlers Danlos de type III (trouble du tissu conjonctif). *Acta Anaesthesiol Scand*. 1990; **34** (5): 358 - 361.

[Bibliothèque en ligne Wiley CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 140 Schubart JR, Schaefer E, Janicki P. et al. Résistance à l'anesthésie locale chez les personnes atteintes des syndromes d'Ehlers-Danlos se présentant pour une chirurgie dentaire. *J Dent Anesth Pain Med*. 2019; **19** (5): 261 - 270.

[Crossref PubMed Google Scholar](#)

-
- 141 De Felice C , Toti P , Di Maggio G , Parrini S , Bagnoli F . Absence de frein labial et lingual inférieur dans le syndrome d'Ehlers-Danlos . *Lancette* . 2001 ; **357** (9267) : 1500 - 1502 . [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04661-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04661-4) .

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 142 Savasta S , Bassanese F , Hruby C , et al . Absence de frein lingual chez les enfants atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos : étude rétrospective de quarante cas et revue de la littérature d'un débat de vingt ans . *Minerva Pediatr* . 2019 . <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.19.05530-0> .

[Google Scholar](#)

- 143 Mitakides JE . L'effet des syndromes d'Ehlers-Danlos sur la fonction de l'ATM et les douleurs cranio-faciales . *Cranio J Craniomandib Pract* . 2018 ; **36** (2) : 71 - 72 . <https://doi.org/10.1080/08869634.2018.1435092> .

[PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 144 De Coster PJ , Van Den Berghe LI , Martens LC . Hypermobilité articulaire généralisée et troubles temporo-mandibulaires : maladie héréditaire du tissu conjonctif comme modèle d'expression maximale . *J Orofac Pain* . 2005 ; **19** (1) : 47 - 57 .

[PubMed](#) [Google Scholar](#)

- 145 Di Giacomo P , Celli M , Ierardo G , Polimeni A , Di Paolo C . Évaluation des troubles temporo-mandibulaires et des comorbidités chez les patients atteints d'Ehler-Danlos : résultats cliniques et numériques . *J Int Soc Prev Community Dent* . 2018 ; **8** (4) : 333 - 338 . https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_103_18 .

[Crossref](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 146 Coster PJ , Martens LC , Paepe A . Santé bucco-dentaire dans les types courants de syndromes d'Ehlers-Danlos . *J Oral Pathol Med* . 2005 ; **34** (5) : 298 - 307 . <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2004.00300.x> .

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 147 Walczyńska-Dragon K , Baron S , Nitecka-Buchta A , Tkacz E . Corrélation entre le TMD et la douleur et la mobilité de la colonne cervicale : l'équilibre du corps entier est-il lié à l'ATM ? *Biomed Res Int* . 2014 ; **2014** : 1 - sept . <https://doi.org/10.1155/2014/582414> .

[Crossref](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 148 Hakim A , O'Callaghan C , De Wandele I , Stiles L , Pocinki A , Rowe P . Dysfonction autonome cardiovasculaire dans le syndrome d'Ehlers-Danlos - type hypermobile . *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* . 2017 ; **175** (1) : 168 - 174 . <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31543> .

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 149 Roma M , Marden CL , De Wandele I , Francomano CA , Rowe PC . Syndrome de tachycardie posturale et autres formes d'intolérance orthostatique dans le syndrome d'Ehlers-Danlos . *Auton Neurosci Basic Clin* . 2018 ; **215** (Janvier) : 89 - 96 . <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2018.02.006> .

[Crossref](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

- 150 Miller AJ , Stiles LE , Sheehan T et al . Prévalence du syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile dans le syndrome de tachycardie orthostatique posturale . *Auton Neurosci* . 2020 ; **224** : 102637 . <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2020.102637> .

[Crossref](#) [PubMed](#) [Web of Science](#)@[Google Scholar](#)

-
- 151 Deb A , Morgenshtern K , Culbertson CJ , Wang LB , Depold Hohler A . Une analyse basée sur une enquête des symptômes chez les patients atteints du syndrome de tachycardie orthostatique posturale . *Proc (Bayl Univ Med Cent)* . 2015 ; **28** (2) : 157 - 159 . <https://doi.org/10.1080/08998280.2015.11929217> .

[Crossref PubMed Google Scholar](#)

- 152 Wallman D , Weinberg J , Hohler AD . Syndrome d'Ehlers-Danlos et syndrome de tachycardie posturale: une étude relationnelle . *J Neurol Sci* . 2014 ; **340** (1-2) : 99 - 102 . <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.03.002> .

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 153 Boris JR , Bernadzikowski T . Démographie d'un grand programme de syndrome de tachycardie orthostatique posturale pédiatrique . *Cardiol Young* . 2018 ; **28** (5) : 668 - 674 . <https://doi.org/10.1017/S1047951117002888> .

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 154 Rowe PC , Barron DF , Calkins H , Maumenee IH , Tong PY , Geraghty MT . Intolérance orthostatique et syndrome de fatigue chronique associés au syndrome d'Ehlers-Danlos . *J Pediatr* . 1999 ; **135** (4) : 494 - 499 . [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70173-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70173-3) .

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 155 Leier CV , appel TD , Fulkerson PK , Wooley CF . Le spectre des anomalies cardiaques dans le syndrome d'Ehlers-Danlos, types I et III . *Ann Intern Med* . 1980 ; **92** (2 pt 1) : 171 . <https://doi.org/10.7326/0003-4819-92-2-171> .

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 156 McDonnell NB , Gorman BL , Mandel KW et coll. Résultats échocardiographiques dans les syndromes d'Ehlers-Danlos classiques et hypermobiles . *Am J Med Genet Partie A* . 2006 ; **140A** (2) : 129 - 136 . <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31035> .

[Bibliothèque en ligne Wiley Web of Science@Google Scholar](#)

- 157 Wenstrup RJ , Meyer RA , Lyle JS et al. Prévalence de la dilatation de la racine aortique dans le syndrome d'Ehlers-Danlos . *Genet Med* . 2002 ; **4** (3) : 112 - 117 . <https://doi.org/10.1097/00125817-200205000-00003> .

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 158 Handler CE , Child A , Light ND , Dorrance DE . Prolapsus valvulaire mitral, compliance aortique et collagène cutané dans le syndrome d'hypermobilité articulaire . *Br J Coeur* . 1985 ; **54** (5) : 501 - 508 . <https://doi.org/10.1136/hrt.54.5.501> .

[Crossref CAS PubMed Google Scholar](#)

- 159 Juge DP , Rouf R , Habashi J , Dietz HC . Maladie de la valve mitrale dans le syndrome de Marfan et troubles associés . *J Cardiovasc Transl Res* . 2011 ; **4** (6) : 741 - 747 . <https://doi.org/10.1007/s12265-011-9314-y> .

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 160 Asher SB , Chen R , Kallish S . Prolapsus valvulaire mitral et dilatation de la racine aortique chez les adultes atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile et de troubles associés . *Am J Med Genet Partie A* . 2018 ; **176** (9) : 1838 - 1844 . <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40364> .

[Bibliothèque en ligne Wiley PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 161 Rauser - Foltz KK , Starr LJ , Yetman AT . Utilisation de l'échocardiographie dans le syndrome d'Ehlers-Danlos . *Congenit Heart Dis* . 2019 ; **14** (5) : 864 - 867 . <https://doi.org/10.1111/chd.12824> .

[Bibliothèque en ligne Wiley PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

-
- 162 Seçkin Ü, Tur BS, Yılmaz Ö, Yağci I, Bodur H, Arasil T. La prévalence de l'hypermobilité articulaire chez les lycéens. *Rheumatol Int*. 2005 ; **25** (4): 260 - 263 .<https://doi.org/10.1007/s00296-003-0434-9>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 163 Huang H, Deb A, Culbertson C, Morgenshtern K, Hohler AD. Les manifestations dermatologiques du syndrome de tachycardie posturale sont fréquentes et diverses. *J Clin Neurol*. 2016 ; **12** (1): 75 - 78 .<https://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.1.75>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 164 Dinc A, Keskin G. AB0866 présence d'acrocyanoose chez les patients présentant une hypermobilité articulaire. *Ann Rheum Dis*. 2014 ; **73** (suppl. 2): 1088.3.<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-eular.5595>.

[Crossref Web of Science@Google Scholar](#)

- 165 Seneviratne SL, Maitland A, Afrin L. Troubles des mastocytes dans le syndrome d'Ehlers-Danlos. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2017 ; **175** (1): 226 - 236 .<https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31555>.

[Bibliothèque en ligne Wiley PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 166 Daens S, Grossin D, Hermanns-Lê T, Peeters D, Manicourt D. Syndrome d'activation des mastocytes sévère chez un patient de 15 ans atteint d'un syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile. *Rev Med Liège*. 2018 ; **73** (2): 61 - 64 .

[CAS PubMed Google Scholar](#)

- 167 Molderings GJ, Brettner S, Homann J, Afrin LB. Maladie d'activation des mastocytes: un guide pratique concis pour le diagnostic et les options thérapeutiques. *J Hematol Oncol*. 2011 ; **4** : 10 .<https://doi.org/10.1186/1756-8722-4-10>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 168 Luzgina NG, Potapova OV, Shkurupiy VA. Particularités structurelles et fonctionnelles des mastocytes dans la dysplasie du tissu conjonctif indifférenciée. *Bull Exp Biol Med*. 2011 ; **150** (6): 676 - 678 .<https://doi.org/10.1007/s10517-011-1220-4>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 169 Morgan AW, Pearson SB, Davies S, Gooi HC, Bird HA. L'asthme et l'effondrement des voies respiratoires dans deux troubles héréditaires du tissu conjonctif. *Ann Rheum Dis*. 2007 ; **66** (10): 1369 - 1373 .<https://doi.org/10.1136/ard.2006.062224>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 170 Zeitoun J - D, Lefèvre JH, De Parades V, et al. Symptômes digestifs fonctionnels et qualité de vie chez les patients atteints de syndromes d'Ehlers-Danlos: résultats d'une étude de cohorte nationale sur 134 patients. *PLoS One*. 2013 ; **8** : e80321.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080321>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 171 Zarate N, Farmer AD, Grahame R, et al. Symptômes gastro-intestinaux inexplicés et hypermobilité articulaire: le tissu conjonctif est-il le chaînon manquant? *Neurogastroenterol Motil*. 2010 ; **22** (3): 252 - e78.<https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2009.01421.x>.

[Bibliothèque en ligne Wiley CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 172 Nelson AD, Mouchli MA, Valentin N, et al. Syndrome d'Ehlers Danlos et manifestations gastro-intestinales: une expérience de 20 ans à la Mayo Clinic. *Neurogastroenterol Motil*. 2015 ; **27** (11): 1657 - 1666 .<https://doi.org/10.1111/nmo.12665>.

[Bibliothèque en ligne Wiley CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 173 Hakim AJ, Grahame R. Lettres à l'éditeur. Symptômes non musculo-squelettiques dans le syndrome d'hypermobilité articulaire. Preuve indirecte d'un dysfonctionnement autonome? *Rheumatologie* . 2004 ; **43** : 1194 - 1195 . <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh279>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 174 Park K - J , Singer W , Sletten DM , Low PA , Bharucha AE . Vidange gastrique dans le syndrome de tachycardie posturale: un rapport préliminaire . *Clin Auton Res* . 2013 ; **23** : 163 - 167 . <https://doi.org/10.1007/s10286-013-0193-y>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 175 Danese C , Castori M , Celletti C et al. Dépistage de la maladie coéliquaue dans le syndrome d'hypermobilité articulaire / syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobilité . *Am J Med Genet Partie A* . 2011 ; **155** (9) : 2314 - 2316 . <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34134>.

[Bibliothèque en ligne Wiley Web of Science@Google Scholar](#)

- 176 Castori M , Sperduti I , Celletti C , Camerota F , Grammatico P . Progression des symptômes et de la mobilité articulaire dans le syndrome d'hypermobilité articulaire . *Clin Exp Rheumatol* . 2011 ; **29** (6) : 998 - 1005 .

[PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 177 Milhorat TH , Bolognese PA , Nishikawa M , McDonnell NB , Francomano CA . Syndrome d'hypermobilité occipitoatlantoaxiale, de stabilisation crânienne et de malformation de Chiari de type I chez les patients atteints de troubles héréditaires du tissu conjonctif . *J Neurosurg* . 2007 ; **7** (6) : 601 - 609 .

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 178 Pradini - Santos L , Craven CL , Sayal PP . Fuite de liquide céphalo-rachidien compressif extradural dans le syndrome d'Ehlers-Danlos . *World Neurosurg* . 2019 ; **132** : 67 - 68 . <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.08.163>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 179 Henderson FC , Austin C , Benzel E et al. Manifestations neurologiques et spinales des syndromes d'Ehlers-Danlos . *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* . 2017 ; **175** (1) : 195 - 211 . <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31549>.

[Bibliothèque en ligne Wiley PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 180 Voermans NC , Knoop H , van Engelen BG . Haute fréquence de douleur neuropathique dans le syndrome d'Ehlers-Danlos: une association avec la polyneuropathie axonale et la neuropathie de compression? *J Gérer les symptômes de la douleur* . 2011 ; **41** (5) : e4 - e6 . <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.02.006>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 181 Cazzato D , Castori M , Lombardi R et al. La neuropathie des petites fibres est une caractéristique commune des syndromes d'Ehlers-Danlos . *Neurologie* . 2016 ; **87** (2) : 155 - 159 . <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002847>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 182 Galan E , BG Kousseff . Neuropathie périphérique dans le syndrome d'Ehlers-Danlos . *Pediatr Neurol* . 1995 ; **12** (3) : 242 - 245 .

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 183 Kayed K , Kass B . Neuropathie brachiale aiguë multiple et syndrome d'Ehlers-Danlos . *Neurologie* . 1979 ; **29** (12) : 1620 - 1621 .

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 184 Papapetropoulos T, Tsankanikas C, Spengos M. Neuropathie brachiale et syndrome d'Ehlers-Danlos. *Neurologie*. 1981 ; **31** (5): 642 - 643 .<https://doi.org/10.1212/wnl.31.5.642-a>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 185 Voermans NC, Drost G, Van Kampen A, et al. Neuropathie récurrente associée au syndrome d'Ehlers-Danlos. *J Neurol*. 2006 ; **253** (5): 670 - 671 .<https://doi.org/10.1007/s00415-005-0056-0>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 186 Castori M, Voermans NC. Manifestations neurologiques du (des) syndrome (s) d'Ehlers-Danlos: une revue. *Iran J Neurol*. 2014 ; **13** (4): 190 - 208 .

[PubMed Google Scholar](#)

- 187 Puledda F, Viganò A, Celletti C et al. Une étude des caractéristiques de la migraine dans le syndrome d'hypermobilité articulaire aka syndrome d'Ehlers-Danlos, de type hypermobilité. *Neurol Sci*. 2015 ; **36** (8): 1417 - 1424 .<https://doi.org/10.1007/s10072-015-2173-6>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 188 Jacome D. Céphalée dans le syndrome d'Ehlers-Danlos. *Céphalalgie*. 1999 ; **19** (9): 791 - 796 .<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1999.1909791.x>.

[Bibliothèque en ligne Wiley CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 189 Sacheti A, Szemere J, Bernstein B, Tafas T, Schechter N, Tsiouras P. La douleur chronique est une manifestation du syndrome d'Ehlers-Danlos. *J Gérer les symptômes de la douleur*. 1997 ; **14** (2): 88 - 93 .[https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(97\)00007-9](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(97)00007-9).

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 190 Rombaut L, Malfait F, Cools A, De Paepe A, Calders P. Troubles musculo-squelettiques, activité physique et qualité de vie liée à la santé chez les patients de type hypermobilité du syndrome d'Ehlers-Danlos. *Disabil Rehabil*. 2010 ; **32** (16): 1339 - 1345 .<https://doi.org/10.3109/09638280903514739>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 191 Voermans NC, Knoop H. La douleur et la fatigue sont des déterminants importants possibles de l'incapacité chez les patients atteints du type d'hypermobilité du syndrome d'Ehlers-Danlos. *Disabil Rehabil*. 2011 ; **33** (8): 706 - 707 .<https://doi.org/10.3109/09638288.2010.531373>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 192 Voermans NC, Knoop H, van de Kamp N, Hamel BC, Bleijenberg G, van Engelen BG. La fatigue est un problème fréquent et cliniquement pertinent dans le syndrome d'Ehlers-Danlos. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 ; **40** (3): 267 - 274 .<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2009.08.003>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 193 Castori M, Celletti C, Camerota F, Grammatico P. Le syndrome de fatigue chronique est couramment diagnostiqué chez les patients atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobilité / syndrome d'hypermobilité articulaire. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 ; **29** (3): 597 - 598 .

[CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

-
- 194 De Wandele I , Pocinki A , Rowe P , O'Callaghan C , Hakim A . Fatigue chronique de type syndrome d'Ehlers-Danlos-hypermobile . *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* . 2017 ; **175** (1) : 175 - 180 . <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31542> .

[Bibliothèque en ligne Wiley PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 195 Voermans NC , Knoop H , Bleijenberg G , van Engelen BG . La fatigue est associée à une faiblesse musculaire dans le syndrome d'Ehlers-Danlos: une étude exploratoire . *Physiothérapie* . 2011 ; **97** (2) : 170 - 174 . <https://doi.org/10.1016/j.physio.2010.06.001> .

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 196 Moore JR , Tolo VT , Weiland AJ . Subluxation douloureuse de l'articulation carpométacarpienne du pouce dans le syndrome d'Ehlers-Danlos . *J Hand Surg Am* . 1985 ; **10** (5) : 661 - 663 . [https://doi.org/10.1016/S0363-5023\(85\)80203-3](https://doi.org/10.1016/S0363-5023(85)80203-3) .

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 197 Mulvey MR , MacFarlane GJ , Beasley M et al . Association modeste de l'hypermobilité articulaire avec la douleur musculo-squelettique invalidante et limitante: résultats d'une enquête à grande échelle en population générale . *Arthritis Care Res* . 2013 ; **65** (8) : 1325 - 1333 . <https://doi.org/10.1002/acr.21979> .

[Bibliothèque en ligne Wiley Google Scholar](#)

- 198 Berglund B , Nordström G , Harberg C , Mattiasson AC . Douleur au pied et handicap chez les personnes atteintes du syndrome d'Ehlers-Danlos (SED): impact sur les activités de la vie quotidienne . *Disabil Rehabil* . 2005 ; **27** (4) : 164 - 169 . <https://doi.org/10.1080/09638280400009352> .

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 199 Sendur OF , Gurer G , Bozbas GT . La fréquence de l'hypermobilité et sa relation avec les résultats cliniques des patients atteints de fibromyalgie . *Clin Rheumatol* . 2007 ; **26** (4) : 485 - 487 . <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0304-4> .

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 200 Ofluoglu D , Gunduz OH , Kul-Panza E , Guven Z . Hypermobilité chez les femmes atteintes du syndrome de fibromyalgie . *Clin Rheumatol* . 2006 ; **25** (3) : 291 - 293 . <https://doi.org/10.1007/s10067-005-0040-1> .

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 201 Scheper MC , Pacey V , Rombaut L , et al . Hyperalgésie généralisée chez les enfants et les adultes diagnostiqués avec le syndrome d'hypermobilité et le type d'hypermobilité du syndrome d'Ehlers-Danlos: une analyse discriminante . *Arthritis Care Res* . 2017 ; **69** (3) : 421 - 429 . <https://doi.org/10.1002/acr.22998> .

[Bibliothèque en ligne Wiley CAS Google Scholar](#)

- 202 Leone CM , Celletti C , Gaudio G et al . La douleur due au syndrome d'Ehlers-Danlos est associée à un déficit du contrôle endogène de l'inhibition de la douleur . *Pain Med* . 2020 .

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 203 Domany KA , Hantragool S , Smith DF , Xu Y , Hossain M , Simakajornboon N . Troubles du sommeil et leur prise en charge chez les enfants atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos référés aux cliniques du sommeil . *J Clin Sleep Med* . 2018 ; **14** (4) : 623 - 629 . <https://doi.org/10.5664/jcsm.7058> .

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

-
- 204 Guilleminault C, Primeau M, Chiu HY, Yuen KM, Leger D, Metlaine A. Troubles respiratoires du sommeil dans le syndrome d'Ehlers-Danlos: un modèle génétique de l'AOS. *Poitrine*. 2013; **144** (5): 1503 - 1511 .<https://doi.org/10.1378/chest.13-0174>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 205 Mu W, Muriello M, Clemens JL et al. Facteurs affectant la qualité de vie des enfants et adolescents atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile / de troubles du spectre d'hypermobilité. *Am J Med Genet Partie A*. 2018; **2019** : 1 - 9 .<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61055>.

[Google Scholar](#)

- 206 Stöberl AS, Gaisl T, Giunta C et al. Apnée obstructive du sommeil chez les enfants et adolescents atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos. *Respiration*. 2019; **97** (4): 284 - 291 .<https://doi.org/10.1159/000494328>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 207 Gaisl T, Giunta C, Bratton DJ et coll. Apnée obstructive du sommeil et qualité de vie dans le syndrome d'Ehlers-Danlos: une étude de cohorte parallèle. *Thorax*. 2017; **72** (8): 729 - 735 .<https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209thinspace560>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 208 Bulbena A, Duró JC, Porta M, et al. Troubles anxieux dans le syndrome d'hypermobilité articulaire. *Psychiatrie Res*. 1993; **46** (1): 59 - 68 .[https://doi.org/10.1016/0165-1781\(93\)90008-5](https://doi.org/10.1016/0165-1781(93)90008-5).

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 209 Smith TO, Easton V, Bacon H, et al. La relation entre le syndrome d'hypermobilité articulaire bénigne et la détresse psychologique: revue systématique et méta-analyse. *Rheumatologie (Oxford)*. 2014; **53** (1): 114 - 122 .<https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket317>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 210 Hershenfeld SA, Wasim S, McNiven V et al. Les troubles psychiatriques dans le syndrome d'Ehlers-Danlos sont fréquents, diversifiés et fortement associés à la douleur. *Rheumatol Int*. 2016; **36** (3): 341 - 348 .<https://doi.org/10.1007/s00296-015-3375-1>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 211 Fatoye F, Palmer S, MacMillan F, Rowe P, Van Der Linden M. Intensité de la douleur et perception de la qualité de vie chez les enfants atteints du syndrome d'hypermobilité. *Rheumatol Int*. 2012; **32** (5): 1277 - 1284 .<https://doi.org/10.1007/s00296-010-1729-2>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 212 Pacey V, Tofts L, Adams RD, Munns CF, Nicholson LL. Prédiction de la qualité de vie chez les enfants atteints du syndrome d'hypermobilité articulaire. *J Paediatr Child Health*. 2015; **51** (7): 689 - 695 .<https://doi.org/10.1111/jpc.12826>.

[Bibliothèque en ligne Wiley PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 213 Shetreat-Klein M, Shinnar S, Rapin I. Anomalies de la mobilité articulaire et de la démarche chez les enfants atteints de troubles du spectre autistique. *Brain Dev*. 2014; **36** (2): 91 - 96 .<https://doi.org/10.1016/j.braindev.2012.02.005>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

-
- 214 Baeza-C Velasco , Pailhez G , Bulbena A , Baghdadli A . Hypermobilité articulaire et troubles héréditaires du tissu conjonctif: preuves cliniques et empiriques de liens avec la psychiatrie . *Psychiatrie Gen Hosp* . 2015 ; **37** (1) : 24 - 30 . <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2014.10.002> .

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 215 Casanova EL , Sharp JL , Edelson SM , Kelly DP , Casanova MF . Une étude de cohorte comparant des femmes atteintes de troubles du spectre autistique avec et sans hypermobilité articulaire généralisée . *Behav Sci (Bâle)* . 2018 ; **8** (3) : une - 16 . <https://doi.org/10.3390/bs8030035> .

[Web of Science@Google Scholar](#)

- 216 Banerjee G , Agarwal RK , Shembesh NM , Mauhoub ME . Syndrome d'Ehlers Danlos - déguisé en maladie musculaire primaire . *Postgrad Med J* . 1988 ; **64** (748) : 126 - 127 . <https://doi.org/10.1136/pgmj.64.748.126> .

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 217 Adib N , Davies K , Grahame R , Woo P , Murray KJ . Syndrome d'hypermobilité articulaire de l'enfance. Un trouble multisystémique pas si bénin? *Rheumatologie* . 2005 ; **44** (6) : 744 - 750 . <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh557> .

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 218 Galli M , Rigoldi C , Celletti C et al. Analyse posturale dans les domaines temporels et fréquentiels chez les patients atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos . *Res Dev Disabil* . 2011 ; **32** (1) : 322 - 325 . <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.10.009> .

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 219 Galli M , Cimolin V , Vismara L , et al. Les effets de l'hypotonie musculaire et de la faiblesse sur l'équilibre: une étude sur des patients atteints du syndrome de Prader-Willi et d'Ehlers-Danlos . *Res Dev Disabil* . 2011 ; **32** (3) : 1117 - 1121 . <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.01.015> .

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 220 Rombaut L , Malfait F , De Wandele I , et al. Équilibre, démarche, chutes et peur de tomber chez les femmes atteintes du type d'hypermobilité du syndrome d'Ehlers-Danlos . *Arthritis Care Res (Hoboken)* . 2011 ; **63** (10) : 1432 - 1439 . <https://doi.org/10.1002/acr.20557> .

[Bibliothèque en ligne Wiley CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 221 Booshanam DS , Cherian B , Charles Joseph PAR , Mathew J , Thomas R . Évaluation de la posture et de la douleur chez les personnes atteintes du syndrome d'hypermobilité articulaire bénigne . *Rheumatol Int* . 2011 ; **31** : 1561 - 1565 . <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1514-2> .

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 222 Sahin N , Baskent A , Cakmak A , Salli A , Ugurlu H , Berker E . Évaluation de la proprioception du genou et des effets de l'exercice de proprioception chez les patients atteints d'un syndrome d'hypermobilité articulaire bénigne . *Rheumatol Int* . 2008 ; **28** (10) : 995 - 1000 . <https://doi.org/10.1007/s00296-008-0566-z> .

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 223 Mallik AK , Ferrell WR , Mcdonaldtt AG , Sturrock RD . Acuité proprioceptive altérée au niveau de l'articulation interphalangienne proximale chez les patients atteints du syndrome d'hypermobilité . *Br J Rheumatol* . 1994 ; **33** (12) : 1192 - 1193 .

[Crossref PubMed Google Scholar](#)

-
- 224 Hall MG, Ferrell WR, Sturrockj RD, Hamblenf DL, Baxendale RH . L'effet du syndrome d'hypermobilité sur la proprioception articulaire du genou . *Br J Rhumatologie* . Vol **34** ; 1995 (2) : 121 - 125 . <https://doi.org/10.1093/rhumatologie/34.2.121>.

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

- 225 Clayton HA, Cressman EK, Henriques DYP . Sensibilité proprioceptive chez les patients atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos . *Exp Brain Res* . 2013 ; **230** (3) : 311 - 321 . <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3656-4>.

[Crossref](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 226 Clayton HA, Jones SAH, Henriques DYP . La précision proprioceptive est altérée dans le syndrome d'Ehlers-Danlos . *Springerplus* . 2015 ; **4** (1) : 1 - huit . <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1089-1>.

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

- 227 Galli M, Cimolin V, Rigoldi C, et al. Stratégie de marche chez les patients atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobilité: une évaluation cinématique et cinétique utilisant l'analyse de la marche 3D . *Res Dev Disabil* . 2011 ; **32** (5) : 1663 - 1668 . <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.02.018>.

[Crossref](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 228 Lyons JJ, Yu X, Hughes JD et coll. Une tryptase sérique basale élevée identifie un trouble multisystémique associé à une augmentation du nombre de copies de TPSAB1 . *Nat Genet* . 2016 ; **48** (12) : 1564 - 1569 . <https://doi.org/10.1038/ng.3696>.

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 229 Schalkwijk J, Zweers MC, Steijlen PM, et al. Forme récessive du syndrome d'Ehlers-Danlos causée par un déficit en ténascine-X . *N Engl J Med* . 2002 ; **345** : 1167 - 1175 . <https://doi.org/10.1056/nejmoa002939>.

[Crossref](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 230 Micale L, Guarnieri V, Augello B, et al. Nouveaux variants de TNXB chez deux patients italiens atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos de type classique . *Genes (Bâle)* . 2019 ; **10** (12) : 967 . <https://doi.org/10.3390/genes10120967>.

[Crossref](#) [CAS](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 231 Rymen D, Ritelli M, Zoppi N et al. Caractérisation clinique et moléculaire du syndrome d'Ehlers-Danlos de type classique grâce à un nouveau variant du TNXB . *Genes (Bâle)* . 2019 ; **10** (11) : 843 . <https://doi.org/10.3390/genes10110843>.

[Crossref](#) [CAS](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 232 Kaufman CS, Butler MG . La mutation du gène TNXB provoque un syndrome d'Ehlers-Danlos modéré à sévère HHS accessible au public . *Monde J Med Genet* . 2016 ; **6** (2) : 17 - 21 . <https://doi.org/10.5496/wjmg.v6.i2.17>.

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

- 233 Zweers MC, Dean WB, Van Kuppevelt TH, Bristow J, Schalkwijk J . Anomalies des fibres élastiques chez les patients atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobilité avec mutations Tenascin-X . *Clin Genet* . 2005 ; **11** : 330 - 334 . <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2004.00401.x>.

[Bibliothèque en ligne Wiley](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

- 234 Zweers MC, Bristow J, Steijlen PM, et al. L'haploinsuffisance en TNXB est associée au type d'hypermobilité du syndrome d'Ehlers-Danlos . *Suis J Hum Genet* . 2003 ; **73** : 214 - 217 . <https://doi.org/10.1086/376564>.

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science@Google Scholar](#)

-
- 235 Yamada K, Watanabe A, Takeshita H et al. Mesure de la ténascine-X sérique chez les patients atteints du syndrome d'hypermobilité articulaire . *Biol Pharm Bull* . 2019 ; **42** (9): 1596 - 1599 .

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 236 Burch GH, Gong Y, Liu W et coll. Un déficit en ténascine-X est associé au syndrome d'Ehlers-Danlos . *Nat Genet* . 1997 ; **17** : 104 - 108 . <https://doi.org/10.1038/ng0997-104>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 237 Lao Q, Brookner B, Merke DP . Dépistage à haut débit des gènes chimériques CYP21A1P-TNXA / TNXB responsables du syndrome d'Ehlers Danlos chez les patients atteints d'hyperplasie surrénalienne congénitale . *J Mol Diagn* . 2019 ; **21** : 924 - 931 . <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2019.06.001>.

[Crossref CAS PubMed Google Scholar](#)

- 238 Morissette R, Chen W, Perritt AF, et al. Élargissement du spectre du syndrome d'Ehlers Danlos chez les patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales . *J Clin Endocrinol Metab* . 2015 ; **100** (8): E1143 - E1152 . <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2232>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 239 Lethias C, DESCOLLONGES Y, Boutillon MM, Garrone R . Flexilin: une nouvelle glycoprotéine de matrice extracellulaire localisée sur les fibrilles de collagène . *Matrix Biol* . 1996 ; **15** (1): 11 - 19 . [https://doi.org/10.1016/S0945-053X\(96\)90122-5](https://doi.org/10.1016/S0945-053X(96)90122-5).

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 240 Mao JR, Taylor G, Dean WB et coll. La carence en ténascine-X imite le syndrome d'Ehlers-Danlos chez la souris par altération du dépôt de collagène . *Nat Genet* . 2002 ; **30** (4): 421 - 425 . <https://doi.org/10.1038/ng850>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 241 Chiquet M, Birk DE, Bonnemann CG, Koch M . Collagène XII: protège l'intégrité osseuse et musculaire en organisant les fibrilles de collagène . *Int J Biochem Cell Biol* . 2014 ; **53** : 51 - 54 . <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2014.04.020>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 242 Bristow J, Carey W, Egging D, Schalkwijk J . Ténascine-X, collagène, élastine et syndrome d'Ehlers-Danlos . *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* . 2005 ; **139C** (1): 24 - 30 . <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30071>.

[Bibliothèque en ligne Wiley CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 243 Hausser I, Anton-Lamprecht I . Aberrations ultrastructurales différentielles des fibrilles de collagène dans le syndrome d'Ehlers-Danlos de types I-IV comme moyen de diagnostic et de classification . *Hum Genet* . 1994 ; **93** (4): 394 - 407 . <https://doi.org/10.1007/BF00201664>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 244 Hermanns-Lê T, Piérard GE . Arabesques de fibrilles de collagène dans les troubles du tissu conjonctif . *Am J Clin Dermatol* . 2006 ; **7** (5): 323 - 326 . <https://doi.org/10.2165/00128071-200607050-00006>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 245 Holbrook KA, Byers PH . Anomalies structurelles du collagène dermique et de la matrice élastique de la peau de patients atteints de troubles héréditaires du tissu conjonctif . *J Invest Dermatol* . 1982 ; **79** (suppl. 1): 7 - 16 . <https://doi.org/10.1038/jid.1982.3>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

-
- 246 Hermans-Lê T, Reginster MA, Piérard-Franchimont C, Delvenne P, Piérard GE, Manicourt D. Ultrastructure cutanée chez les membres à faible score de beighton de 17 familles atteintes du syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile. *J Biomed Biotechnol*. 2012; **2012** : 1 - 3. <https://doi.org/10.1155/2012/878107>.

[Crossref PubMed Google Scholar](#)

- 247 Hermans-Lê T, Piérard GE. Altérations ultrastructurales des fibres élastiques et d'autres composants dermiques dans le syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile. *Suis J Dermatopathol*. 2007; **29** (4): 370 - 373. <https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e3180de3ec0>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 248 Kobayasi T. Anomalie des fibrilles de collagène cutané dans le syndrome d'Ehlers Danlos. Anticipation de l'anomalie pour les troubles hypermobiles héréditaires. *Eur J Dermatol*. 2004; **14** : 221 - 229.

[PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 249 Kobayasi T. Fibres élastiques dermiques dans les troubles hypermobiles héréditaires. *J Dermatol Sci*. 2006; **41** (3): 175 - 185. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2005.10.002>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 250 Angwin C, Ghali N, Baker D et al. Microscopie électronique dans le diagnostic des syndromes d'Ehlers-Danlos: corrélation avec les investigations cliniques et génétiques. *Br J Dermatol*. 2019; **182** (4): 698 - 707. <https://doi.org/10.1111/bjd.18165>.

[PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 251 Janecke AR, Li B, Boehm M, et al. Le phénotype du type musculocontractural du syndrome d'Ehlers-Danlos dû aux mutations *CHST14*. *Am J Med Genet Part A*. 2016; **170** (1): 103 - 115. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37383>.

[Bibliothèque en ligne Wiley CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 252 Chiarelli N, Carini G, Zoppi N et al. Profil d'expression à l'échelle du transcriptome dans les fibroblastes cutanés de patients atteints du syndrome d'hypermobilité articulaire / de type d'hypermobilité du syndrome d'Ehlers-Danlos. *PLoS One*. 2016; **11** : e0161347. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161347>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 253 Chiarelli N, Carini G, Zoppi N, Ritelli M, Colombi M. Informations moléculaires sur la pathogenèse du syndrome d'Ehlers-Danlos classique à partir du profilage d'expression à l'échelle du transcriptome des fibroblastes cutanés des patients. *PLoS One*. 2019; **14** (2): e0211647. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211647>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 254 Zoppi N, Gardella R, De Paeppe A, Barlati S, Colombi M. Les fibroblastes humains avec des mutations dans les gènes COL5A1 et COL3A1 n'organisent pas les collagènes et la fibronectine dans la matrice extracellulaire, régulent à la baisse l'intégrine $\alpha 2\beta 1$ et recrutent $\alpha v\beta 3$ au lieu de l'intégrine $\alpha 5\beta 1$. *J Biol Chem*. 2004; **279** (18): 18157 - 18168. <https://doi.org/10.1074/jbc.M312609200>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 255 Zoppi N, Chiarelli N, Binetti S, Ritelli M, Colombi M. La transition fibroblaste-myofibroblaste cutanée soutenue par la signalisation de l'intégrine $\alpha v\beta 3$ -ILK-Snail1 / Slug est une caractéristique commune du syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile et des troubles du spectre d'hypermobilité. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018; **1864** (4): 1010 - 1023. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.01.005>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 256 Wenstrup RJ , Florer JB , Davidson JM et al. Modèle murin du syndrome d'Ehlers-Danlos: l'haploinsuffisance en col5a1 perturbe l'assemblage des fibrilles de collagène à plusieurs stades. *J Biol Chem* . 2006 ; **281** (18): 12888 - 12895 .<https://doi.org/10.1074/jbc.M511528200>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 257 Johnston JM , Connizzo BK , Shetye SS et coll. L'haploinsuffisance en collagène V dans un modèle murin du syndrome d'Ehlers-Danlos classique est associée à une cicatrisation structurelle et mécanique déficiente des tendons. *J Orthop Res* . 2017 ; **35** (12): 2707 - 2715 .<https://doi.org/10.1002/jor.23571>.

[Bibliothèque en ligne Wiley CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 258 Sun M , Connizzo BK , Adams SM et al. La suppression ciblée du collagène V dans les tendons et les ligaments aboutit à un phénotype articulaire classique du syndrome d'Ehlers-Danlos. *Suis J Pathol* . 2015 ; **185** (5): 1436 - 1447 .<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.01.031>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 259 Kosho T , Mizumoto S , Watanabe T , Yoshizawa T , Miyake N , Yamada S. Progrès récents dans la physiopathologie du syndrome d'Ehlers-Danlos musculocontractural. *Genes (Bâle)* . 2020 ; **11** (43): une - quatorze .<https://doi.org/10.3390/genes11010043>.

[Google Scholar](#)

- 260 Bowen CJ , Giadrosic JFC , Burger Z et al. Les événements de signalisation cellulaire ciblables interviennent dans la pathologie vasculaire dans le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire. *J Clin Invest* . 2020 ; **130** (2): 686 - 698 .<https://doi.org/10.1172/JCI130730>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 261 Voermans NC , Verrijp K , Eshuis L. et al. Caractéristiques musculaires légères chez les souris knock-out Tenascin-X, un modèle du syndrome d'Ehlers-Danlos. *Connect Tissue Res* . 2011 ; **52** (5): 422 - 432 .<https://doi.org/10.3109/03008207.2010.551616>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 262 Hashimoto K , Kajitani N , Miyamoto Y , Matsumoto K . Ichi. Les propriétés liées à la cicatrisation des plaies détectées dans un modèle expérimental avec un test de contraction sur gel de collagène sont affectées en l'absence de téna-scine-X. *Exp Cell Res* . 2018 ; **363** (1): 102 - 113 .<https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.12.025>.

[Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 263 Grahame R. Douleur du syndrome d'hypermobilité articulaire. *Curr Pain Céphalée Rep* . 2009 ; **13** (6): 427 - 433 .<https://doi.org/10.1007/s11916-009-0070-5>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 264 Engelbert RHH , Juul-Kristensen B , Pacey V et al. La justification fondée sur des preuves pour le traitement de thérapie physique des enfants, des adolescents et des adultes diagnostiqués avec un syndrome d'hypermobilité articulaire / syndrome d'Ehlers Danlos hypermobile. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* . 2017 ; **175** (1): 158 - 167 .<https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31545>.

[Bibliothèque en ligne Wiley PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 265 Simmonds JV , Keer RJ . Hypermobilité et syndrome d'hypermobilité, partie 2: évaluation et prise en charge du syndrome d'hypermobilité: illustré par des études de cas. *Man Ther* . 2008 ; **13** (2): une - 11 .<https://doi.org/10.1016/j.math.2007.11.001>.

[Crossref Google Scholar](#)

- 266 Simmonds JV, Keer RJ. Hypermobilité et syndrome d'hypermobilité. *Man Ther*. 2007 ; **12** (4): 298 - 309 .<https://doi.org/10.1016/j.math.2007.05.001>.

[Crossref PubMed Google Scholar](#)

- 267 Organisation mondiale de la Santé . *Directives de l'OMS sur la formation de base et la sécurité en chiropratique Genève 2005* . Genève, Suisse : OMS Press; 2005 .

[Google Scholar](#)

- 268 Puentedura EJ , March J , Anders J , et al. Sécurité de la manipulation de la colonne cervicale: les événements indésirables peuvent-ils être évités et les manipulations sont-elles effectuées de manière appropriée? Un examen de 134 rapports de cas. *J Man Manip Ther* . 2012 ; **20** (2): 66 - 74 .<https://doi.org/10.1179/2042618611Y.0000000022>.

[Crossref PubMed Google Scholar](#)

- 269 Puentedura EJ , O'Grady WH . Sécurité de la manipulation des articulations de poussée dans la colonne thoracique: une revue systématique. *J Man Manip Ther* . 2015 ; **23** (3): 154 - 161 .<https://doi.org/10.1179/2042618615Y.0000000012>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 270 Globe G , Farabaugh RJ , Hawk C et coll. Guide de pratique clinique: soins chiropratiques pour les lombalgies. *J Manip Physiol Therap* . 2016 ; **39** : 1 - 22 .<https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2015.10.006>.

[Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 271 Weinberg J , Doering C , McFarland EG . Chirurgie articulaire chez les patients Ehlers-Danlos: résultats d'une enquête. *Suis J Orthop (Belle Mead NJ)* . 1999 ; **28** (7): 406 - 409 .

[CAS PubMed Google Scholar](#)

- 272 Beighton P , Horan FT . Aspects chirurgicaux du syndrome d'Ehlers-Danlos une enquête de 100 cas. *Br J Surg* . 1969 ; **56** (4): 255 - 259 .<https://doi.org/10.1002/bjs.1800560404>.

[Bibliothèque en ligne Wiley CAS PubMed Web of Science@Google Scholar](#)

- 273 Pourquoi le zèbre? | La société Ehlers Danlos: La société Ehlers Danlos.<https://www.ehlers-danlos.com/why-the-zebra/>. Consulté le 30 mars 2020.

[Google Scholar](#)

Citant la littérature

Nombre de fois cité selon CrossRef: 2

- Amitabha Bandyopadhyay, Philippa Francis-West, Dharendra Katti, Alberto Roselló-Díez, Développement musculo-squelettique, entretien et régénération: deuxième partie, *Developmental Dynamics*, 10.1002 / dvdy.314, **250**, 3, (300-301), (2021)
[Bibliothèque en ligne Wiley](#)
- Marta S.Magri, Danila Voronov, Jovana Randelović, Claudia Cuomo, Jose Luis Gómez-Skarmeta, María I.Arnone, ATAC-Seq for Assaying Chromatin Accessibility Protocol Using Echinoderm Embryos, *Developmental Biology of the Sea Urchin and Other Marine Invertebrates*, 10.1007 / 978-1-0716-0974-3_16, (253-265), (2021).

[Crossref](#)