



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Carrefour des spécialités

Les syndromes d'Ehlers-Danlos : diagnostic et parcours de soins de ces maladies complexes et multisystémiques

Ehlers-Danlos syndromes: Diagnosis and care pathway of these complex and multisystemic diseases

Karelle Benistan ^{a,*,b}, Gabriel Guichou ^a

^a AP-HP, Centre de référence des syndromes d'Ehlers-Danlos non vasculaires, CHU Raymond-Poincaré, Garches, France

^b Inserm, UMR1179, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, UFR Simone Veil-Santé, Montigny-le-Bretonneux, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Syndromes d'Ehlers-Danlos

Hypermobilité articulaire

Diagnostic

Prise en charge

Keywords:

Ehlers-Danlos syndromes (EDS)

Joint hypermobility

Diagnosis

Care management

RÉSUMÉ

Les syndromes d'Ehlers-Danlos (SED) sont un groupe hétérogène de maladies rares et héréditaires du tissu conjonctif caractérisées par la triade clinique : hypermobilité articulaire, hyperélasticité cutanée et fragilité tissulaire. On distingue 13 types de SED décrits par un consortium international en 2017, dont 12 ont une cause génétique identifiée, et le SED hypermobile, le plus fréquent, dont les bases moléculaires demeurent inconnues. Ce sont des pathologies complexes, multisystémiques, présentant une grande hétérogénéité clinique et génétique. Leur diagnostic est difficile et requiert une méthode rigoureuse pour repérer les points d'appel cliniques et écarter les nombreux diagnostics différentiels. Il n'existe à ce jour pas de traitement spécifique pour les SED non vasculaires, dont la prise en charge est symptomatique, multidisciplinaire et personnalisée. Ce document au carrefour des spécialités traite de la démarche diagnostique et de la prise en charge pour les SED vasculaires et non vasculaires.

© 2025 Les Auteurs. Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Ehlers-Danlos syndromes (EDS) are a heterogeneous group of rare and inherited connective tissue disorders characterized by the following clinical triad: joint hypermobility, skin hyperelasticity and tissue fragility. Thirteen subtypes of EDS were described in 2017 by an international consortium: there are 12 subtypes with an identified genetic etiology, and the most frequent hypermobile EDS of which the molecular basis remains unknown. EDS are complex and multisystemic pathologies, with a wide clinical and genetical heterogeneity. Diagnosing EDS is a tough task, and it requires to apply a rigorous method to spot clinical red flags and eliminate differential diagnoses. There is no specific treatment for non-vascular EDS to date, so the care management is symptomatic, multidisciplinary and personalized. This document in the "carrefour des spécialités" section presents the diagnosis pathway and the care management for both vascular and non-vascular EDS.

© 2025 The Authors. Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. De l'hypermobilité articulaire aux syndromes d'Ehlers-Danlos

L'hypermobilité articulaire est définie par la possibilité de réaliser des mouvements articulaires au-delà des limites physiologiques établies. C'est un signe clinique commun dans la population générale (prévalence entre 2 % et 57 % selon les populations étudiées)

* Auteur correspondant : Centre de référence des SED-NV, Brezin 3, hôpital Raymond-Poincaré, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France.
Adresse e-mail : karelle.benistan@aphp.fr (K. Benistan).

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2025.08.002>

0248-8663/© 2025 Les Auteurs. Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

retrouvé plus fréquemment chez les enfants, les femmes, et dans certains groupes ethniques [1,2]. Sa prévalence exacte reste néanmoins difficile à évaluer car elle est fréquente mais souvent bénigne ou asymptomatique. Elle peut néanmoins être symptomatique, associée à des phénomènes d'instabilité (en rapport avec des défauts de congruence articulaire, majorés par une distension des tissus périarticulaires) qui peuvent provoquer entorses, subluxations, luxations, déchirures musculo-tendineuses et douleurs secondaires. Elle peut par ailleurs être reliée à des troubles de la statique rachidienne et à une déformation des pieds.

Sa physiopathologie est mal connue, et vraisemblablement multifactorielle. Elle peut être acquise ou constitutionnelle, isolée ou syndromique, pouvant parfois révéler une maladie rare. On la retrouve dans plus de 350 maladies génétiques (<https://www.omim.org/>, mai 2025). Devant une hypermobilité articulaire, la démarche diagnostique doit donc être rigoureuse et structurée pour ne pas méconnaître une maladie à risque de complications et nécessitant une prise en charge spécifique. Il existe quatre formes d'hypermobilité articulaire [3] :

- localisée : observée dans une seule articulation pouvant être bilatérale ou non ;
- périphérique : restreinte aux mains et/ou aux pieds ;
- généralisée : retrouvée dans au moins 5 articulations distinctes ;
- passée : si l'hypermobilité articulaire a disparu avec l'âge.

La prévalence de l'hypermobilité articulaire généralisée symptomatique a été estimée entre 0,75 % et 2 % [4].

Les syndromes d'Ehlers-Danlos (SED) sont un groupe hétérogène de maladies rares héréditaires du tissu conjonctif, principalement caractérisées par une triade clinique : hypermobilité articulaire généralisée, hyperextensibilité cutanée et fragilité tissulaire [5]. Leur prévalence globale est estimée à 1 pour 5000, mais elle est en réalité très variable d'un type de SED à l'autre. Les cas rapportés dans le monde pour les types les plus rares se comptent seulement par dizaines, voire moins : par exemple, il existe à ce jour 20 cas décrits de SED dermatosparaxis [6], caractérisé par une fragilité cutanée extrême et des caractéristiques craniofaciales typiques, et 7 cas de SED cardiaque-valvulaire [7]. La prévalence des types les plus rares de SED demeure inconnue, trop peu de cas ayant été décrits pour la déterminer avec précision. Plusieurs classifications se sont succédées au cours du temps, au fil des descriptions cliniques et des connaissances biologiques. En 1988, la classification de Berlin, basée sur les éléments cliniques et le mode de transmission génétique, définissait 11 types de SED [8]. Dix ans plus tard, la classification de Villefranche a été publiée, intégrant des données de biologie moléculaire [9] et décrivant 6 types de SED. En 2017, grâce à l'émergence du séquençage haut débit et à la découverte de nouveaux gènes, la classification de New York a été proposée, décrivant 13 types de SED différents, avec l'identification de 19 gènes impliqués [5]. Un nouveau type a ensuite été décrit par Blackburn et al. en 2018 : le SED classique-like de type 2 [10] (Tableau 1). Pour chaque type de SED, le diagnostic clinique repose sur des critères majeurs et mineurs définis par un consortium international d'experts en 2017. Ce diagnostic est ensuite confirmé par l'identification du variant génétique causal pour les 12 types dont la génétique est connue. Le SED hypermobile (SEDh), seul type dont les bases moléculaires ne sont pas encore connues, représente la majorité des patients, entre 80 et 90 % [11].

Le terme de « désordres du spectre de l'hypermobilité » (*hypermobility spectrum disorders* [HSD]) a été introduit en 2017 en même temps que la classification de New York. Il est utilisé pour désigner les patients présentant une hypermobilité articulaire symptomatique mais qui ne répondent pas entièrement aux critères diagnostiques des SED, ni à ceux d'une autre maladie héréditaire avec hypermobilité articulaire. C'est donc un diagnos-

tic d'exclusion. Les HSD représentent une vaste entité, encore mal connue, entre l'hypermobilité articulaire asymptotique et les SED [12]. De nombreux facteurs intrinsèques et extrinsèques peuvent majorer l'hypermobilité articulaire et ses complications au cours de la vie. La concordance entre la localisation des articulations hypermobiles et celle des complications articulaires (douleurs et instabilités) étaye l'hypothèse d'un lien de causalité, et constitue un élément clé du diagnostic tant des SED que des HSD. Cette causalité permet de distinguer ces entités des symptômes somatiques persistants tels que la fibromyalgie.

Les patients atteints de SEDh et de HSD partagent certains signes cliniques [3]. Ces deux entités cliniques étant proches, une problématique majeure depuis plusieurs années est celle de leur distinction claire. La fragilité des tissus est un signe clinique discriminant, évoquant un SEDh plutôt qu'un HSD. Plusieurs études récentes ont cherché à mieux les caractériser pour mieux les différencier, notamment dans le but d'identifier des biomarqueurs spécifiques [13]. Dans l'attente de ces derniers, il reste essentiel de se conformer aux critères internationaux de diagnostic du SEDh afin d'éviter le surdiagnostic.

Ils peuvent présenter également certaines comorbidités et des symptômes somatiques persistants, comme les troubles intestinaux, vésico-sphinctériens, neuropsychologiques et cardiovasculaires, gynécologiques, urologiques, ophtalmologiques, et ORL [14]. Ces comorbidités semblent fréquentes sans que des liens de causalité clairs aient été établis. Le médecin interniste pourra s'intéresser à l'identification et à la prise en charge de : troubles gastro-intestinaux [15], signes d'activation mastocytaire [15], syndrome de tachycardie orthostatique posturale (STOP) [16] et symptômes dysautonomiques [16]. Toutes ces manifestations font le lit de douleurs et de fatigues chroniques [14] et impactent considérablement la qualité de vie.

2. Démarche diagnostique

L'évaluation de l'hypermobilité articulaire est un prérequis au diagnostic de syndrome d'Ehlers-Danlos. En consultation, il est important d'évaluer l'hypermobilité articulaire d'une manière reproductible. Des valeurs de référence pour les amplitudes articulaires ont été établies [17] dans le but de standardiser l'appréciation de l'hypermobilité. Afin de mesurer les amplitudes articulaires avec précision, l'utilisation d'un goniomètre est recommandée, plutôt que la simple approximation visuelle. Des outils ont été proposés pour scorer l'hypermobilité articulaire généralisée. Parmi eux figurent les scores cliniques de Beighton et de Bulbena, ainsi que le questionnaire de dépistage de Hakim et Grahame (Tableau 2) [5,18] (<https://www.filiere-oscar.fr/23352-autres-guides.htm>, « Diagnostic clinique d'une hyperlaxité articulaire »).

Le score de Beighton [19] évalue quatre sites articulaires bilatéraux – genoux, poignes, auriculaires et coudes – ainsi que le rachis, et rassemble ces informations en un score allant de 0 à 9, chaque côté des sites bilatéraux étant scoré indépendamment (Fig. 1).

Le seuil de positivité de ce score dépend de l'âge des patients. Le score de Beighton est positif s'il est :

- ≥ 5 pour les hommes et femmes pubères de moins de 50 ans ;
- ≥ 6 pour les enfants et les adolescents prépubères ;
- ≥ 4 pour les hommes et femmes de plus de 50 ans.

Le score de Beighton est une référence de la mesure de l'hypermobilité articulaire généralisée, notamment en vertu de sa reproductibilité [20], mais il reste imparfait puisqu'il omet notamment plusieurs grandes articulations. Le questionnaire en cinq points (5PQ) de Hakim et Grahame est un questionnaire de dépistage rapide, permettant de détecter une hypermobilité articulaire

Tableau 1
Classification des syndromes d'Ehlers-Danlos (SED) et aspects génétiques [2].

Type de SED	Prévalence	Gène	Protéine	Transmission
A-Défauts dans la structure primaire du collagène				
SED classique	1/20 000	COL5A1/2	Collagène de type V	AD
SED vasculaire	1/50 000-200 000	COL1A1	Collagène de type I (p. Arg312Cys)	AD
		COL3A1	Collagène de type III	AD
		COL1A1	Collagène de type I (p. Arg312Cys, p. Arg574Cys, p. Arg1093Cys)	AD
SED cardiaque-valvulaire	Inconnue	COL1A2	Collagène de type I (abs α2)	AR
SED arthrochlasique	Inconnue	COL1A1/2	Collagène de type I	AD
SED dermatosparaxis	Inconnue	ADAMTS2	ADAMTS-2	AR
B-Défauts de repliement et de réticulation du collagène				
SED cyphoscoliotique	Inconnue	PLOD1	Lysine hydroxylase 1	AR
		FKBP14	FKBP22	AR
C-Défauts dans la structure et la fonction de la myomatrice				
SED classique-like de type 1	Inconnue	TNXB	Ténascine XB	AR
SED myopathique	Inconnue	COL12A1	Collagène de type XII	AR/AD
D-Défaut de biosynthèse des glycosaminoglycanes				
SED musculocontractural	Inconnue	CHST14	Dermatan 4-sulfotransférase 1	AR
		DSE1	Epimérase 1 du sulfate de dermatan	AR
SED spondylodysplasique	Inconnue	β4GalT7	β4GalT7 (galactosyltransférase I)	AR
		β3GalT6	β3GalT6 (galactosyltransférase II)	AR
		SLC39A13	ZIP13	AR
E-Défauts dans la voie du complément				
SED périodontal	Inconnue	C1R/C1S	C1r/C1s	AD
F-Défauts de processus intracellulaires				
Brittle Cornea syndrome	Inconnue	ZNF469	ZNF469	AR
		PRDM5	PRDM5	AR
G-Formes non résolues de SED				
SED hypermobile	1/5000	?	?	AD
H-Formes additionnelles de SED				
SED classique-like de type 2	Inconnue	AEBP1	ACLIP	AR

AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif.

Tableau 2
Questionnaire de dépistage de l'hyperlaxité de Hakim et Grahame.

Questions	Points
Pouvez-vous actuellement (ou avez-vous pu) vous pencher et mettre vos mains à plat sur le sol sans fléchir les genoux ?	/1
Pouvez-vous actuellement (ou avez-vous pu) placer votre pouce sur l'avant-bras ?	/1
Enfant, vous amusez-vous à épater vos amis en jouant au « contorsionniste » ou pouviez-vous faire le grand écart ?	/1
Enfant ou adolescent, avez-vous eu des luxations de la rotule ou de l'épaule répétées ?	/1
Vous considérez-vous comme « désarticulé » ?	/1
Total (questionnaire positif si le total est supérieur ou égal à 2)	/5

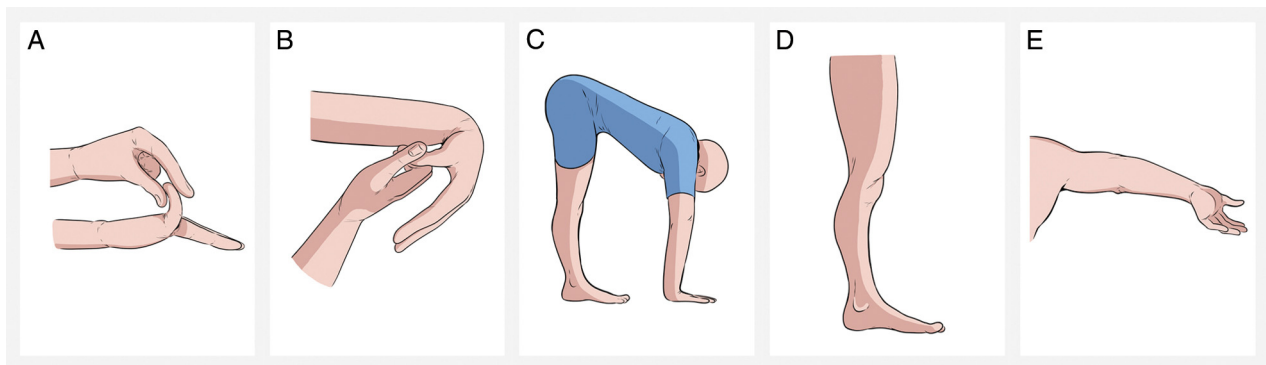


Fig. 1. L'évaluation de l'hypermobilité articulaire généralisée par le score de Beighton. Afin d'assurer la reproductibilité de l'évaluation par le score de Beighton, des consignes ont été définies pour chaque articulation [34] : a : l'auriculaire est considéré hypermobile (1 point par côté) si l'articulation métacarpo-phalangienne peut être mise en hyperextension à plus de 90° par rapport au dos de la main. Ce test est réalisé avec la paume de la main et l'avant-bras reposant sur une surface plane, avec le coude fléchi à 90° ; b : le pouce est considéré hypermobile (1 point par côté) si le patient peut réaliser l'apposition passive du pouce sur son avant-bras, avec les bras tendus vers l'avant et la main en pronation ; c : le rachis est considéré hypermobile (1 point) si le patient peut placer la paume des deux mains à plat sur le sol, en se penchant en avant avec les jambes tendues et les pieds joints ; d : le genou est considéré hypermobile (1 point par côté) si le tibia est en extension de plus de 10° par rapport au fémur, en position debout jambes tendues, révélant un genu recurvatum ; e : le coude est considéré hypermobile (1 point par côté) si l'avant-bras est en extension de plus de 10° par rapport au bras, en ayant le bras tendu sur le côté avec la main en supination.

présente ou passée avec une sensibilité de 84 % et une spécificité de 80 % [21] par rapport au score de Beighton. Le 5PQ donne un score sur cinq en attribuant un point pour chaque réponse positive, et il

est considéré positif s'il est supérieur ou égal à 2. Ces méthodes de détection de l'hypermobilité articulaire sont utiles pour le dépistage en population générale. Pour une évaluation plus complète,

Arbre décisionnel devant une suspicion de SED

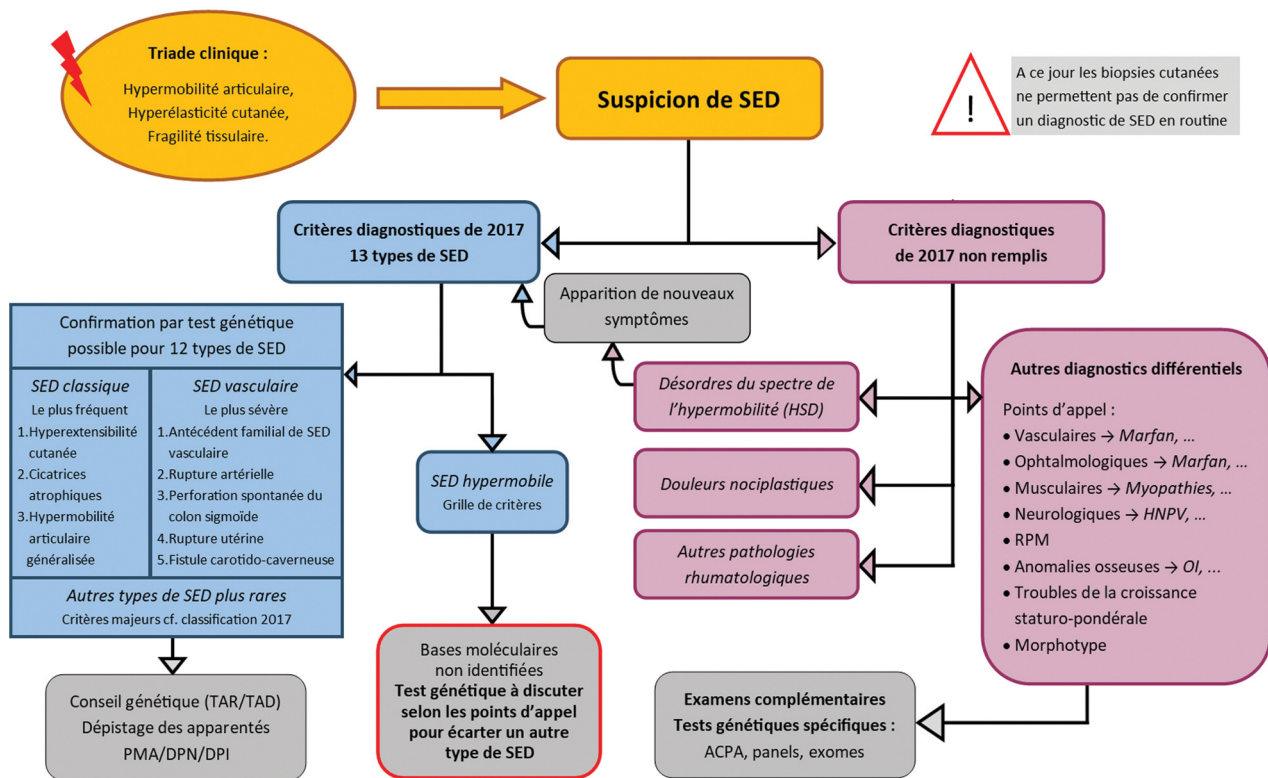


Fig. 2. Arbre décisionnel devant une suspicion de SED. ACPA : analyse chromosomique sur puce à ADN ; DPI : diagnostic préimplantatoire ; DPN : diagnostic prénatal ; HNPV : hétérotopies nodulaires périventriculaires ; OI : ostéogenèse imparfaite ; PMA : procréation médicalement assistée ; RPM : retard psychomoteur ; TAD : transmission autosomique dominante ; TAR : transmission autosomique récessive.

l'hypermobilité articulaire peut être estimée suivant le score de Bulbena. Ce score intègre certaines articulations non évaluées par le score de Beighton : épaules, hanches, fémoro-patellaires, chevilles, métatarso-phalangiennes [22]. Le score de Bulbena est fondé sur des manœuvres passives sur 9 articulations, et donne un score allant de 0 à 10 (1 point par site + 1 point en cas d'ecchymoses).

L'évaluation de l'hypermobilité articulaire généralisée n'est qu'une première étape dans la démarche diagnostique. En effet, les antécédents médicaux personnels du patient peuvent être lourds et sembler inextricables, le patient étant parfois passé par de nombreux spécialistes avant d'évoquer une suspicion de SED. Les SED sont des pathologies complexes, multisystémiques, présentant une grande hétérogénéité clinique et génétique. Les différents types de SED n'exposent pas aux mêmes complications et leur pronostic est différent, d'où l'importance de les identifier précocement et de correctement les caractériser. Pour chaque type de SED, des critères cliniques majeurs et mineurs ont été définis par le consortium international en 2017. Si un patient rassemble *a minima* les critères internationaux d'éligibilité diagnostique pour un type de SED, une analyse génétique doit lui être proposée pour confirmer le diagnostic. Devant une suspicion de SED, il est donc indispensable de rechercher consciencieusement un certain nombre de points d'appel, puis de se référer aux critères de diagnostic et enfin réaliser un test génétique selon les critères d'éligibilité (Fig. 2).

La recherche de points d'appel en faveur d'un SED repose sur l'analyse des antécédents médico-chirurgicaux et familiaux, et sur un examen clinique méticuleux et approfondi à la recherche des critères diagnostiques. Des explorations biologiques et des examens radiologiques rechercheront des complications et/ou des éléments pour un diagnostic différentiel ou un diagnostic additionnel. Certaines explorations complémentaires sont à réaliser en fonction du

point d'appel. Les points d'appel à rechercher devant une suspicion de SED peuvent se diviser en quatre catégories : ostéoarticulaires, cutanés, signes de fragilité tissulaire et autres signes (Tableau 3). Les points d'appel cliniques ostéoarticulaires principaux évocateurs de SED sont l'hypermobilité articulaire généralisée associée à des troubles musculosquelettiques. Sur l'aspect cutané, il ne faut pas manquer certaines particularités et notamment des cicatrices typiques de SED volontiers atrophiques et/ou papyracées. L'évaluation vasculaire est par ailleurs incontournable pour ne pas méconnaître les complications vasculaires de certains types de SED. Les autres points d'appel cliniques présents dans le tableau doivent être évalués pour étayer le diagnostic et rechercher un éventuel diagnostic différentiel (Tableau 4).

En complément, le clinicien recherchera également dans les antécédents familiaux les éléments pouvant amener à une suspicion de SED ou d'une autre maladie héréditaire (notamment du tissu conjonctif) chez les apparentés. Le cas échéant, il faudra récupérer le résultat d'un éventuel test génétique déjà réalisé. La réalisation d'un arbre généalogique permettra d'orienter vers le mode de transmission génétique autosomique dominant ou récessif selon le type de SED (Tableau 1). La notion de consanguinité parentale peut ainsi faire évoquer un SED de transmission autosomique récessive.

Le bilan biologique permet d'écarter une pathologie rhumatologique inflammatoire, un trouble de l'hémostase, une anomalie du bilan phosphocalcique, une pathologie neuromusculaire et d'autres pathologies pouvant majorer la fatigue. Une radiographie de rachis complet à la recherche de troubles de la statique rachidienne et une échographie cardiaque sont réalisées de façon systématique (sauf contre-indication). D'autres examens sont proposés en fonction des points d'appel cliniques et des résultats des premières explorations

Tableau 3
 Investigations cliniques et paracliniques devant des points d'appel en faveur d'un syndrome d'Ehlers-Danlos.

Investigations	Recueil d'informations sur : histoire de la maladie ; antécédents médico-chirurgicaux ; antécédents familiaux	Examen clinique	Biologie, imagerie et autres bilans
Points d'appel Ostéoarticulaire	Histoire périnatale : luxations congénitales des hanches, pieds bots ou en varus équins Figures de souplesse, notion de contorsionnisme Signes d'instabilité articulaire : entorses, subluxations et luxations itératives et sur plusieurs articulations ayant débuté dans l'enfance Scoliose précoce, sévère et progressive Chirurgie orthopédique Autres : tendinites, ruptures tendineuses, fractures, arthrose, ostéoporose/ostéopénie Douleurs articulaires chroniques en regard des articulations hypermobiles	Examen musculosquelettique : déformations (pectus, mains, genoux, coudes, pieds, rachis) Hypermobilité articulaire généralisée : scores de Beighton et Bulbena Étude posturale	Bilan phosphocalcique Radiographie du rachis : scoliose et autres troubles de la statique rachidienne Radiologies osseuses → selon point d'appel Ostéodensitométrie → selon point d'appel
Cutané	Tendance aux ecchymoses et/ou hématomes spontanés ou après un traumatisme minime avec bilan d'hémostase normal Fragilité de la peau avec des plaies faciles Sutures cutanées multiples Lâchage de points de suture Cicatrisation lente	Cicatrices atrophiques, élargies Hyperextensibilité cutanée sans écart de poids important Transparence cutanée Ecchymoses/Hématomes extensifs Vergetures larges inexplicables Papules piérogéniques des talons Pseudotumeurs molluscoïdes des faces d'extension articulaire Texture molle et veloutée de la peau	Bilan d'hémostase pour rechercher un trouble de la coagulation associé
Fragilité tissulaire	Complications cardiovasculaires : valvulopathies, anévrismes, dissections et ruptures artérielles Fragilité de parois : hernies abdominales, prolapsus rectal ou génital, rupture utérine, rupture du tube digestif ou d'un organe intra-abdominal, déchirure périméale étendue (Hémo)Pneumothorax Diverticules (vessie, sigmoïde...) Hémorragie massive Saignements utérins abondants, épistaxis, gingivorragies, rectorragies Ophtalmologie : myopie sévère, kératocône, kératoglobule, cornée fine, fragilité du globe Chirurgie en rapport avec ces complications Mort subite ou prématurée dans la famille	Examens cardiovasculaire, ORL, neurologique, pulmonaire et abdomino-pelvien complets → selon point d'appel	Échographie cardiaque Imagerie de l'aorte et de ses branches, TSA et membres inférieurs à la recherche d'anévrismes ou de dissections artérielles IRM cérébrale → selon point d'appel Doppler veineux → selon point d'appel Imagerie abdomino-pelvienne → selon point d'appel Adressage à un spécialiste d'organe → selon point d'appel
Autre	Hypotonie néonatale Acquisition de la marche tardive (> 2 ans) Chutes, maladresse, troubles de l'équilibre Troubles neurodéveloppementaux (troubles dys, troubles du spectre autistique...) et/ou épilepsie : pouvant faire évoquer une autre maladie génétique avec hypermobilité articulaire	Morphotype facial : épicanthus, sclérotiques bleutées, palais étroit et/ou haut, lèvre bifide, lèvre fine... Examen neuromusculaire (hypotonie musculaire, signe de Gowers...), évaluation de la proprioception, anomalie de la marche	IRM cérébrale si épilepsie, à la recherche d'hétérotopies nodulaires périventriculaires IRM musculaire et ENMG → selon point d'appel Bilan neuropsychologique → selon point d'appel

ENMG : électroneuromyogramme ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; TSA : tronc supra-aortique.

Tableau 4
 Principaux diagnostics différentiels des syndromes d'Ehlers-Danlos (source PNDP SED-NV [23]).

Sans déficience intellectuelle	Désordres du spectre de l'hypermobilité (HSD) Fibromyalgie Arthropathies dégénératives chroniques acquises au cours de la vie Pathologies rhumatologiques inflammatoires ou auto-immunes Hétérotopies nodulaires périventriculaires (si épilepsie) Myopathies avec hyperlaxité articulaire Ostéogenèse imparfaite (si fractures multiples, sclérotiques bleues) Syndrome de Marfan (si ectopie du cristallin, grande taille avec morphotype longiligne, pectus, scoliose, dilatation de l'aorte...) Syndrome de Loeys-Dietz (si craniosténose, lèvre bifide, anévrismes et tortuosités artérielles)
Avec déficience intellectuelle	Syndrome de Silverman ou de Münchhausen Pathologies génétiques syndromiques comme le syndrome de l'X fragile, le syndrome de Lujan-Fryns, le syndrome de Shprintzen Goldberg, le spectre des mutations <i>KANSL1</i> ... Pathologies métaboliques (Menkès, anomalies congénitales de la glycosylation) Pathologies génétiques syndromiques dues à des anomalies chromosomiques

(Tableau 3) [23]. À l'issue de ce bilan de routine, des études génétiques peuvent être proposées pour avancer dans le diagnostic (SED ou diagnostic différentiel). Elles permettent de délivrer un conseil génétique adapté, ce d'autant qu'il existe parfois un chevauchement phénotypique entre certains types de SED avec des modes de transmission génétique différents.

La particularité du SEDh est que son diagnostic repose uniquement sur une grille de critères cliniques [5] sous la forme d'une *checklist* disponible en version française dans l'annexe du Protocole national de diagnostic et de soins [23]. Cette grille d'aide au diagnostic comprend trois critères :

- critère 1 : une hypermobilité articulaire généralisée ;
- critère 2 : des manifestations systémiques et des antécédents familiaux ;
- critère 3 : l'absence de signes ou de symptômes évoquant une autre pathologie.

Le critère 1 repose sur le score de Beighton et le 5PQ pour évaluer l'hypermobilité articulaire généralisée, comme expliqué dans les paragraphes précédents.

Le critère 2 comprend trois caractéristiques (A, B et C). Deux des trois caractéristiques doivent être remplies pour satisfaire à ce critère :

- caractéristique A : douze sous-critères systémiques incluant des signes cutanés (peau inhabituellement douce ou veloutée, légère hyperextensibilité cutanée, larges vergetures inexplicables, cicatrices atrophiques), ORL (chevauchement dentaire, palais étroit ou haut), des fragilités de parois (hernies abdominales récurrentes, prolapsus pelvien, rectal ou utérin sans prédisposition), une arachnodactylie (définie par un signe du poignet bilatéral et/ou un signe du pouce bilatéral), un rapport envergure/taille $\geq 1,05$, des résultats échocardiographiques à la recherche d'une dilatation de l'aorte avec un Z-score ≥ 2 ou d'un prolapsus de la valve mitrale. Cinq sous-critères au moins doivent être présents parmi les douze pour valider la caractéristique A ;
- caractéristique B : avoir au moins un apparenté au premier degré remplissant les critères de 2017 pour un SEDh ;
- caractéristique C : des douleurs musculosquelettiques \pm chroniques et diffuses, et une instabilité articulaire (entorses/luxations en l'absence de traumatisme).

Le critère 3 détaille les différents diagnostics à écarter avant de poser un diagnostic de SEDh, qui est donc un diagnostic d'exclusion : les autres types de SED (en cas de fragilité cutanée inhabituelle), d'autres troubles du tissu conjonctif héréditaires ou acquis (incluant les maladies auto-immunes rhumatologiques) et des maladies neuromusculaires avec hypermobilité articulaire (Tableau 4). De plus, chez un patient avec un antécédent de maladie acquise du tissu conjonctif (lupus, polyarthrite rhumatoïde, etc.), il est nécessaire de satisfaire à la caractéristique A et la caractéristique B du critère 2 pour évoquer un diagnostic de SEDh additionnel. La caractéristique C concernant les douleurs chroniques et l'instabilité articulaire ne peut pas être prise en compte pour le diagnostic du SEDh dans cette situation.

En l'absence de validation génétique possible, le diagnostic du SEDh reste difficile même pour un clinicien avisé, surtout dans les cas de formes frustes, ainsi qu'en pédiatrie ou en gériatrie. La grille de critères du SEDh a été adaptée chez les enfants [24] pour faciliter le diagnostic. Un test génétique pourra être réalisé en cas de doute avec un autre type de SED.

3. La prise en charge des SED

3.1. La prise en charge du SED vasculaire

Les patients atteints de SED vasculaire (SEDv) sont sujets à des complications vasculaires graves qui nécessitent une prise en charge spécifique en centre de référence des maladies artérielles rares. Les ruptures artérielles constituent leur principale cause de décès (79 %), devant les ruptures digestives (8 %) et les perforations d'organe (10 %) [25]. Un traitement par celioprolol est prescrit en routine chez ces patients en prévention des complications artérielles. Une récente étude a par ailleurs montré que l'association du celioprolol et de l'irbésartan (un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II) pouvait réduire le risque d'événements artériels graves symptomatiques et asymptomatiques, en comparaison avec le celioprolol seul [26]. Certaines prises en charge médicales et gestes chirurgicaux sont à éviter ou à réaliser avec une extrême précaution. Le carnet de spécificités de prise en charge du SEDv [27] détaille ces contre-indications et des recommandations. À titre d'exemple, anticoagulants et antiagrégants ne doivent pas être associés et doivent être prescrits sur une courte durée. Les AINS sont à éviter. Il est essentiel de privilégier les examens non invasifs (angioscanner) et un traitement médical conservateur à chaque fois que possible. La vidéocapsule colique doit être préférée à chaque fois que possible à la réalisation d'une exploration invasive du côlon. Les grossesses sont particulièrement à risque de complications maternelles, les plus communes étant des accouchements prématurés (22 %), des déchirures périnéales de troisième et quatrième degré (21 %), des hémorragies ayant requis une transfusion ou des soins prolongés (10,5 %), des ruptures artérielles (9,2 %) et des ruptures utérines (2,6 %). Le taux de décès lié à la grossesse est évalué à 5,3 % [28]. Les grossesses nécessitent donc un suivi rapproché conjoint entre centre de référence des maladies artérielles rares et maternité de niveau 3 (si possible avec un service de chirurgie vasculaire sur place).

3.2. La prise en charge des SED non vasculaires

Les SED non vasculaires (SEDnv) présentent des manifestations multisystémiques qui doivent être prises en charge spécialité par spécialité, ce qui ne facilite pas le parcours de soin pour les malades. Il n'existe à ce jour pas de traitement spécifique pour les SEDnv, mais une prise en charge symptomatique multidisciplinaire et personnalisée est indispensable, impliquant souvent les généticiens, les pédiatres, les internistes, les rhumatologues, les orthopédistes, les rééducateurs, les algologues, et les gastroentérologues. D'autres spécialistes peuvent être impliqués selon le type de SEDnv, suivant les recommandations du Protocole national de diagnostic et de soins dédié [23]. Certaines prises en charge médicales et gestes endoscopiques ou chirurgicaux sont à réaliser avec précaution dans certains types de SEDnv comme le SED classique et le SED cyphoscoliotique. Dans le cas du SED cyphoscoliotique, la prise en charge de complications vasculaires suit les préconisations du SEDv. Des recommandations pour la prise en charge des sutures et la prévention des lésions cutanées sont disponibles sur le PNDS.

La rééducation et le traitement des douleurs sont les deux piliers de la prise en charge des patients atteints de SEDnv et en particulier du SEDh. À ce jour, il n'y a pas de consensus sur un programme de prise en charge de rééducation spécifique aux SED, mais les experts internationaux s'accordent sur l'importance d'un suivi de kinésithérapie et du maintien d'une activité physique adaptée pour éviter le déconditionnement. Plusieurs programmes de rééducation ont montré des améliorations statistiquement significatives sur les scores étudiés relatifs à la santé physique et fonctionnelle (tonus musculaire, acuité proprioceptive, capacité fonctionnelle à l'exercice, capacité fonctionnelle articulaire) mais aussi aux dou-

leurs, à la kinésiophobie et à la qualité de vie chez les patients atteints de SED [29]. Basés sur des exercices en chaîne cinétique fermée et un travail sur la proprioception, ces programmes de rééducation peuvent être dédiés à une ou plusieurs parties du corps (épaule, rachis, jambes). Certains programmes impliquent une équipe pluridisciplinaire coordonnée par un médecin rééducateur, avec une approche couplée rééducation physique (kinésithérapie, activité physique adaptée, balnéothérapie, sophrologie, etc.) et éducation thérapeutique (menée par des médecins, psychologues, diététiciens, etc.). La durée des programmes va de 4 à 16 semaines, avec entre 2 et 5 séances par semaine [29]. Concernant les douleurs chroniques [30], une approche thérapeutique globale avec une dimension biopsychosociale est à privilégier en alliant une prise en charge médicamenteuse et non-médicamenteuse (orthèses, corsets, vêtements compressifs [31]...). Les cliniciens pourront s'appuyer sur les structures de prise en charge de la douleur chronique labellisées par les ARS, répertoriées par la Société française d'évaluation et du traitement de la douleur (SFETD) [32].

Les HSD, ne répondant pas aux critères d'une pathologie héréditaire du tissu conjonctif connue, peuvent être pris en charge de façon empirique, suivant les mêmes recommandations que pour les patients atteints de SEDh. De même pour les comorbidités qui peuvent y être associées.

4. Conclusion

L'hypermobilité articulaire n'est pas synonyme de SED ou de HSD. C'est un symptôme fréquent dans la population générale et retrouvé dans d'autres maladies rares. Le diagnostic de SED est difficile en raison de leur présentation multi-systémique avec de nombreux diagnostics différentiels. Des réseaux de centres de référence et de compétence des SED vasculaire et non vasculaires (respectivement sous l'égide des filières de santé maladies rares OSCAR et FAVA-Multi) travaillent sur ces pathologies. Face à la présence de points d'appel évoquant un SED, nous préconisons d'adresser les patients à l'un de ces centres (<https://www.filiere-oscar.fr/> ; <https://favamulti.fr/>).

La chronicité des symptômes et la complexité des besoins des patients atteints de SED font que les soignants médicaux et paramédicaux de première ligne sont souvent dépassés. L'environnement médical et paramédical a un rôle essentiel à jouer dans l'écoute et l'accueil bienveillant de ces malades souvent en grande souffrance. Des équipes pluridisciplinaires et des spécialistes sensibilisés à ces thématiques ont été formés pour accompagner au mieux ces malades et peuvent proposer des programmes d'éducation thérapeutique dédiés, en lien avec le médecin généraliste. Une étude récente laisse espérer le recours à de nouveaux biomarqueurs pour faciliter le diagnostic de SEDh, qui demeure le dernier type de SED sans base moléculaire connue à ce jour [13]. Par ailleurs l'émergence du séquençage très haut débit laisse espérer l'identification de nouveaux gènes candidats [33]. Il s'agit là d'enjeux majeurs pour les prochaines années.

Avvertissement

Ce travail a déjà fait l'objet d'une présentation orale lors du 89^e congrès de la SFNMI en décembre 2024 (Volume 45, Supplement 2, December 2024, Pages A329-A331)

Droits humains et animaliers

Ce travail n'a pas requis d'expérimentation humaine ou animale.

Consentement éclairé et informations sur le patient

Les auteurs déclarent que ce travail n'a pas impliqué de patients ou de volontaires.

Contribution des auteurs

Tous les auteurs attestent qu'ils répondent aux critères actuels du Comité international des rédacteurs de journaux médicaux (ICMJE) pour la qualité d'auteur.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient Malika Foy pour son aide à la rédaction. Merci également à Dr Toons pour la conception des images de la Fig. 1.

Références

- [1] Remvig L, Jensen DV, Ward RC. Epidemiology of general joint hypermobility and basis for the proposed criteria for benign joint hypermobility syndrome: review of the literature. *J Rheumatol* 2007;34(4):804–9.
- [2] Morlino S, Castori M. Placing joint hypermobility in context: traits, disorders and syndromes. *Br Med Bull* 2023;147(1):90–107.
- [3] Castori M, Tinkle B, Levy H, Grahame R, Malfait F, Hakim A. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175(1):148–57.
- [4] Hakim A, Sahota A. Joint hypermobility and skin elasticity: the hereditary disorders of connective tissue. *Clin Dermatol* 2006;24(6):521–33.
- [5] Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175(1):8–26.
- [6] Angwin C, Byers P, Dulfer E, Ghali N, Harris J, Hausser I, et al. The natural history of dermatosparaxis Ehlers Danlos syndrome: an adult case series. *Am J Med Genet A* 2025;197(4):e63957.
- [7] Guarnieri V, Morlino S, Di Stolfo G, Mastroianno S, Mazza T, Castori M. Cardiac valvular Ehlers–Danlos syndrome is a well-defined condition due to recessive null variants in COL1A2. *Am J Med Genet A* 2019;179(5):846–51.
- [8] Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 1988;29(3):581–94.
- [9] Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup R. Ehlers–Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers–Danlos National Foundation (USA) and Ehlers–Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998;77(1):31–7.
- [10] Blackburn PR, Xu Z, Tumelty KE, Zhao RW, Monis WJ, Harris KG, et al. Bi-allelic alterations in AEBP1 lead to defective collagen assembly and connective tissue structure resulting in a variant of Ehlers–Danlos syndrome. *Am J Hum Genet* 2018;102(4):696–705.
- [11] Tinkle B, Castori M, Berglund B, Cohen H, Grahame R, Kazkaz H, et al. Hypermobile Ehlers–Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers–Danlos syndrome Type III and Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type): clinical description and natural history. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175(1):48–69.
- [12] Castori M, Hakim A. Contemporary approach to joint hypermobility and related disorders. *Curr Opin Pediatr* 2017;29(6):640–9.
- [13] Ritelli M, Chiarelli N, Cinquina V, Bertini V, Piantoni S, Caproli A, et al. Bridging the diagnostic gap for hypermobile Ehlers–Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorders: evidence of a common extracellular matrix fragmentation pattern in patient plasma as a potential biomarker. *Am J Med Genet A* 2025;197(1):e63857.
- [14] Wu W, Ho V. An overview of Ehlers Danlos syndrome and the link between postural orthostatic tachycardia syndrome and gastrointestinal symptoms with a focus on gastroparesis. *Front Neurol* 2024;15:1379646.
- [15] Penny H, Aziz I, Lam C. Mast cell activation and nutritional disorders in patients with hypermobility. *Curr Opin Gastroenterol* 2024;40(3):225–32.
- [16] Hertel A, Black W, Malloy Walton L, Martin J, Jones J. Cardiovascular symptoms, dysautonomia, and quality of life in adult and pediatric patients with hypermobile Ehlers–Danlos syndrome: a brief review. *Curr Cardiol Rev* 2024;20(1)[E240124226070].
- [17] Faisal A, Majumder S, Mondal T, Cowan D, Naseh S, Deen M. Monitoring methods of human body joints: state-of-the-art and research challenges. *Sensors (Basel)* 2019;19(11):2629.
- [18] Juul-Kristensen B, Schmedling K, Rombaut L, Lund H, Engelbert RH. Measurement properties of clinical assessment methods for classifying generalized

- joint hypermobility—A systematic review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175(1):116–47.
- [19] Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis* 1973;32(5):413–8.
- [20] Malek S, Reinhold E, Pearce G. The Beighton Score as a measure of generalised joint hypermobility. *Rheumatol Int* 2021;41(10):1707–16.
- [21] Hakim AJ, Grahame R. A simple questionnaire to detect hypermobility: an adjunct to the assessment of patients with diffuse musculoskeletal pain. *Int J Clin Pract* 2003;57(3):163–6.
- [22] Bulbena A, Duro JC, Porta M, Faus S, Vallescar R, Martin-Santos R. Clinical assessment of hypermobility of joints: assembling criteria. *J Rheumatol* 1992;19(1):115–22.
- [23] CRMR SED-NV, Filière OSCAR. Protocole national de diagnostic et de soins pour les Syndrome d'Ehlers-Danlos Non Vasculaire (SED NV). HAS; 2023 [https://www.has-sante.fr/jcms/p_3187041/fr/syndrome-d-ehlers-danlos-non-vasculaire-sed-nv].
- [24] Tofts L, Simmonds J, Schwartz S, Richeimer R, O'Connor C, Elias E, et al. Pediatric joint hypermobility: a diagnostic framework and narrative review. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1):104.
- [25] Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers P. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000;342(10):673–80.
- [26] Jeunemaitre X, Mousseaux E, Frank M, Adham S, Pitocco F, Billon C, et al. Efficacy of irbesartan in celiprolol-treated patients with vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Circulation* 2025;151(10):686–95.
- [27] Filière FAVA-Multi. Spécificités de prise en charge des patients présentant une maladie vasculaire rare - SED vasculaire. <https://favamulti.fr/app/uploads/2024/01/Carnet-rentree-2022-Syndrome-dEhlers-Danlos-Vasculaire.pdf>.
- [28] Murray M, Pepin M, Peterson S, Byers P. Pregnancy-related deaths and complications in women with vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med* 2014;16(12):874–80.
- [29] Buryk-Iggers S, Mittal N, Santa Mina D, Adams S, Englesakis M, Rachinsky M, et al. Exercise and rehabilitation in people with Ehlers-Danlos syndrome: a systematic review. *Arch Rehabil Res Clin Transl* 2022;4(2):100189.
- [30] Chopra P, Tinkle B, Hamonet C, Brock I, Gompel A, Bulbena A, et al. Pain management in the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175(1):212–9.
- [31] Benistan K, Pontier B, Leblond C, Flageul O, Le Guicher G, Enjalbert M, et al. The effectiveness of compression garments for reducing pain in non-vascular ehlers-danlos syndromes: a prospective observational cohort study. *Healthcare (Basel)* 2023;11(13):1862.
- [32] SFETD. Structures spécialisées douleurs chroniques. <https://www.sfetd-douleur.org/structures-specialisees-pro/>.
- [33] Hadar N, Porgador O, Cohen I, Levi H, Dolgin V, Yogev Y, et al. Heterozygous THBS2 pathogenic variant causes Ehlers-Danlos syndrome with prominent vascular features in humans and mice. *Eur J Hum Genet* 2024;32(5):550–7.
- [34] Juul-Kristensen B, Røgind H, Jensen DV, Remvig L. Inter-examiner reproducibility of tests and criteria for generalized joint hypermobility and benign joint hypermobility syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(12):1835–41.