

LE SYNDROME D'EHLERS DANLOS :

UNE MALADIE RARE FRÉQUEMMENT SUSPECTÉE

DOCAMPO E (1, 2), LEHANE F (1), RIBBENS C (1)

RÉSUMÉ : Les syndromes d'Ehlers Danlos (SED) sont un groupe hétérogène de maladies héréditaires du tissu conjonctif, caractérisées par une hypermobilité et une instabilité articulaires généralisées, une fragilité des tissus et de multiples troubles fonctionnels. La forme hypermobile du SED (hSED) est le sous-type le plus fréquent, mais le moins sévère des SED. Elle se présente essentiellement sous forme de manifestations articulaires. Le diagnostic du hSED repose sur des critères cliniques, aucun facteur génétique ni base moléculaire n'ayant été identifiés à ce jour. La douleur chronique étant l'un des symptômes principaux du hSED, le diagnostic est souvent évoqué alors que le syndrome est rare, la prévalence étant estimée à 1/10.000. Une expertise clinique est nécessaire afin d'établir un diagnostic correct. Ceci permet la mise en route d'une rééducation kinésithérapique, seul traitement ayant démontré son efficacité pour contrôler les symptômes et réduire l'instabilité articulaire et l'arthrose secondaire.

MOTS-CLÉS : Douleur chronique - Hyperlaxité articulaire - Ehlers Danlos - Kinésithérapie - Critères cliniques

THE EHLERS DANLOS SYNDROME : A RARE DISEASE ALTHOUGH COMMONLY SUSPECTED

SUMMARY : The Ehlers Danlos syndromes (EDS) are a heterogenous group of inherited connective tissue disorders characterized by generalized joint hypermobility and instability, tissue fragility and multiple functional disorders. The EDS hypermobility type (hEDS) is the most common but the mildest subtype of EDS and is defined by joint involvement. hSED diagnosis is based on clinical criteria because no genetic factors nor molecular basis have yet been identified. Since chronic pain constitutes one of hESD main symptoms, the diagnosis is frequently suspected although the syndrome is rare, with a prevalence estimated to be 1/10.000. An expert clinical evaluation is therefore necessary in order to establish an accurate diagnosis. This allows the implementation of physical therapy which is the only treatment that has proven efficacious in reducing joint instability, generalized pain and secondary osteoarthritis.

KEYWORDS : Chronic pain - Joint hypermobility - Ehlers Danlos - Physical therapy - Clinical criteria

INTRODUCTION

La douleur chronique est un des symptômes les plus fréquents motivant une consultation médicale. Sa prévalence est très élevée dans les populations occidentales, et atteint jusque 40 % dans certaines études (1). Les syndromes associant douleurs et fatigue chroniques sont nombreux. Après exclusion des maladies musculaires et articulaires inflammatoires, auto-immunitaires, dégénératives et néoplasiques, l'association de douleurs chroniques et de fatigue chronique fait évoquer le diagnostic de fibromyalgie, dont la prévalence est de 18 % parmi les patients souffrant de douleurs diffuses (2). Ces dernières années, un diagnostic de syndrome d'Ehlers Danlos (SED) est de plus en plus évoqué lors du diagnostic différentiel de douleurs chroniques, de fatigue chronique et de troubles fonctionnels, alors qu'il s'agit d'une maladie rare.

L'émergence du diagnostic de SED a une explication multifactorielle. Tout d'abord, le développement des réseaux de maladies rares a entraîné une sensibilisation des professionnels de la santé, mais aussi des patients, qui

connaissent de plus en plus l'existence de ces maladies grâce aux sites internet dédiés et aux réseaux sociaux. De plus, les recherches visant à établir un diagnostic anatomo-pathologique de la forme hypermobile du SED (hSED) via la réalisation de biopsies cutanées (3) ont mené à la multiplication de ces biopsies, qui continuent à être pratiquées de façon extensive alors qu'elles ne permettent pas de poser le diagnostic. Il est, dès lors, important de rappeler la présentation polymorphe du hSED et les critères du diagnostic, qui est purement clinique.

LES SYNDROMES D'EHLERS DANLOS

Les SED sont un groupe de maladies héréditaires du tissu conjonctif caractérisées par la triade : hyperlaxité articulaire, hyperélasticité cutanée et fragilité des tissus conjonctifs. Hippocrate avait déjà remarqué, en 400 avant J.C., des populations nomades présentant une hyperlaxité articulaire et une cicatrisation marquée hypertrophique. Les premiers cas de patients présentant des signes cutanés et articulaires typiques ont été décrits par le dermatologue Edvard Ehlrs à la Société Danoise de Dermatologie en 1900, puis par le dermatologue Français Henri-Alexandre Danlos en 1908.

Une première classification a été développée à Berlin en 1986 sur base des signes cliniques et du mode de transmission (4), puis révisée en 1997 à Villefranche avec l'inclusion

(1) Service de Rhumatologie, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Génétique Humaine, CHU Liège, Belgique.

des premiers marqueurs moléculaires (5). Avec le développement des technologies de séquençage génétique haut débit et la découverte de nouvelles formes cliniques, une nouvelle classification internationale a été établie en 2017 par Malfait et coll. (6). Cette classification définit treize types de SED, selon le phénotype, le mode de transmission génétique et les gènes concernés (Tableau I).

Douze de ces formes sont secondaires à des mutations de gènes codant principalement pour les collagènes fibrillaires et les protéines impliquées dans les modifications post-transcriptionnelles du collagène (Tableau I). Le treizième sous-type correspond à la forme hypermobile du SED (hSED), pour laquelle aucune mutation génétique n'a été mise en évidence. Une quatorzième forme de SED, classique-like de type 2, caractérisée par des mutations au niveau du gène AEBP1 et une ostéopénie, est en cours de définition (7).

LA FORME HYPERMOBILE DU SYNDROME D'EHlers DANLOS : ÉPIDÉMIOLOGIE

La forme hypermobile du SED (hSED) est la plus fréquente des SED, avec une prévalence estimée à 1/10.000. Les études familiales suggèrent un mode de transmission autosomique dominant, avec une influence du sexe, les symptômes étant plus fréquents chez les femmes.

Toutefois, à ce jour, aucune base moléculaire n'a été identifiée. Il n'y a donc pas de diagnostic biochimique ni génétique. Le diagnostic est basé uniquement sur des critères cliniques (6) (Tableau II), le premier critère étant une hyperlaxité articulaire évaluée par le score de Beighton (Figure 1).

Tableau I. Classification des syndromes d'Ehlers Danlos de 2017 (6)

TYPE	MODE DE TRANSMISSION	GÈNES	PRÉVALENCE	SIGNES CLINIQUES
Classique	AD	COL5A1 COL5A2 (COL1A1)*	1/20.000	Cicatrices atrophiques papyracées Hyperélasticité cutanée
Classique-like	AR	TNXB	< 100 patients#	Peau veloutée Hyperélasticité cutanée
Hypermobile	AD	INCONNU	> 1/5000	Luxations Arthromyalgies
Vasculaire	AD	COL3A1 (COL1A1)*	1/200.000	Anévrysmes/Dissections
Cardiaque-valvulaire	AR	COL1A2	< 100 patients#	Valvulopathie sévère
Arthrochalasique	AD	COL1A1 COL1A2	< 100 patients#	Dysplasie hanches congénitale bilatérale
Dermatosparaxis	AR	ADMATS2	< 100 patients#	Hyperélasticité cutanée Fragilité cutanée extrême
Cyphoscoliotique	AR	PLOD1 FKBP14	< 100 patients#	Scoliose progressive précoce
Brittle Cornea syndrome	AR	ZNF469 PRDM5	< 100 patients#	Cornée fine Kératocone précoce
Spondylodysplastique	AR	B4GALT7 B3GALT6 SLC39A13	< 100 patients#	Petite taille Déformation membres Hypotonie congénitale
Musculocontractural	AR	CHST14 DSE	< 100 patients#	Contractures congénitales Peau veloutée hyperextensible
Myopathique	AD ou AR	COL12A1	< 100 patients#	Hypotonie congénitale Contractures proximales
Périodontique	AD	C1R C1S	< 100 patients#	Parodontite précoce sévère Plaques prétibiales

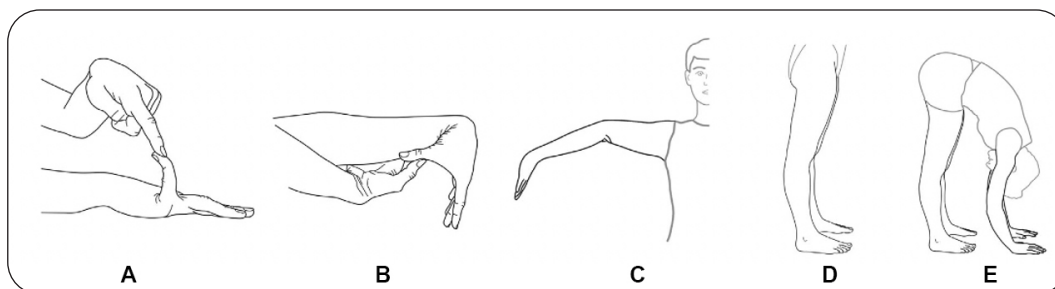
AD : autosomique dominant; AR : autosomique récessif. * : des mutations spécifiques de COL1A1 ont été décrites dans quelques cas de formes vasculaire et classique de SED; # : nombre de patients atteints décrits dans la littérature.

Tableau II. Critères cliniques du syndrome d'Ehlers Danlos hypermobile (6)

• Critère N°1 : Hyperlaxité articulaire généralisée : score de Beighton $\geq 5^*$
• Critère N°2 : Deux des trois critères A-B-C doivent être présents
A. ≥ 5 SIGNES « SYSTÉMIQUES » DE COLLAGÉNOPATHIE (CF TABLEAU III)
B. HISTOIRE FAMILIALE POSITIVE
C. COMPLICATIONS ARTICULAIRES
- Arthromyalgies généralisées
- Luxations/Subluxations de répétition
• Critère N°3 : Absence de signes plaçant pour d'autres maladies du collagène ou myopathies

Les critères 1, 2 et 3 doivent être présents simultanément.
 * ≥ 4 à partir de 50 ans; ≥ 6 pour les enfants de moins de 13 ans.

Figure 1. Le score de Beighton



Neuf sites articulaires sont évalués. L'hyperlaxité est dite généralisée lorsque le score est supérieur ou égal à cinq (six pour les enfants de moins de treize ans et quatre à partir de cinquante ans).

A. Le bras et la main étant appuyés sur une surface plane, le coude fléchi à 90°, hyperextension de la cinquième articulation métacarphalangienne au-delà de 90°. **B.** Le coude étant en extension et la main étant en pronation, apposition du pouce qui arrive à toucher la région volaire de l'avant bras. **C.** Hyperextension du coude au-delà de 10°. **D.** En position debout hyperextension ou recurvatum des genoux d'au moins 10°. **E.** Flexion lombaire avec les genoux en extension permettant de poser les mains à plat au sol.

Figure reproduite avec l'aimable autorisation du Professeur Juul-Kristensen.

L'HYPERLAXITE ARTICULAIRE EST LE SYMPTÔME CARACTÉRISTIQUE DU hSED

Le hSED est caractérisé par une hyperlaxité articulaire généralisée, qui entraîne une instabilité articulaire sous forme d'entorses à répétition, de subluxations et même de luxations articulaires. Les patients rapportent des arthromyalgies diffuses, des tendinites à répétition, et peuvent présenter une arthrose précoce. Les douleurs peuvent être nociceptives et neuropathiques.

Outre les symptômes d'ordre articulaire, les patients présentent des symptômes cutanés, une fatigue très prévalente, des douleurs multiples extra-articulaires et des troubles fonctionnels, notamment digestifs et urinaires.

Au niveau cutané, les patients rapportent des difficultés de cicatrisation, des vergetures apparues sans fluctuations importantes du poids, et des rashes récurrents dont l'étiologie n'est pas claire (un syndrome d'activation mastocytaire a été évoqué). Sur un plan vasculaire, les ecchymoses sont fréquentes et peuvent apparaître de façon spontanée. Certains patients présentent des épistaxis à répétition, surtout dans l'enfance. Il peut aussi y avoir un allongement du temps de saignement, sans qu'une anomalie hémostatique ne soit mise en évidence. Le hSED n'est toutefois pas associé à un risque de complications hémorragiques majeures (en particulier pas de risque de rupture d'anévrisme comme dans la forme vasculaire du SED). Sur un plan dentaire, on note une fragilité au niveau des gencives avec des saignements à répétition, des gingivites à répétition et un rétrécissement

Tableau III. Signes systémiques de collagénopathie

Peau douce/veloutée
Peau légèrement élastique ¹
Vergetures inexplicables ²
Papules piézogéniques au niveau des deux talons
Hernies abdominales multiples ou récurrentes
Cicatrices marquées sur au moins deux localisations
Prolapsus utérin, rectal, pelvien
Déchaussement dentaire et palais ogival
Arachnodactylie
Dolichosténomélie (rapport envergure/taille > 1,05)
Prolapsus de la valve mitrale
Dilatation aortique ³

¹ L'hyperélasticité de la peau doit être évaluée au niveau de l'avant-bras. ² En l'absence de fluctuations importantes dans le poids. ³ Définie comme un Z score > 2. Une forme vasculaire de SED doit être exclue.

précoce. La fragilité tissulaire peut se traduire aussi par un prolapsus de la vessie, du rectum ou de l'utérus chez des patientes nullipares, et par des hernies inguinales ou ombilicales.

Les troubles fonctionnels peuvent être d'ordre digestif (altérations du transit intestinal avec une alternance de constipation et diarrhée, ballonnements, reflux gastro-œsophagien) (8), urogénital (incontinence, urgences mictionnelles, douleurs pelviennes non spécifiques, vulvodynie et dyspareunie) ou «dysautonomiques» (frilosité, intolérance à la chaleur, bradycardie ou tachycardie, hypotension orthostatique) (9). Il n'y pas de risque accru de béance du col lors de la grossesse, pas de majoration du risque d'accouchement prématuré ni de complications hémorragiques majeures lors de l'accouchement (10).

Une incidence accrue de céphalées et de migraines a été décrite chez les patients atteints d'un hSED. Des troubles cognitifs avec difficultés de concentration et de mémorisation sont fréquents. Sur un plan psychiatrique, une étude réalisée chez des patients suivis en consultation de rhumatologie pour une hyperlaxité articulaire généralisée/hSED retrouvait un trouble anxieux chez 70 % des patients *versus* 22 % des contrôles (11).

Au fil du temps, comme conséquence des lésions récurrentes et de la perte de souplesse articulaire, les patients présentent un tableau de

douleurs et fatigue chroniques superposable à la fibromyalgie (12). Il est, dès lors, important de pouvoir poser un diagnostic précis de hSED.

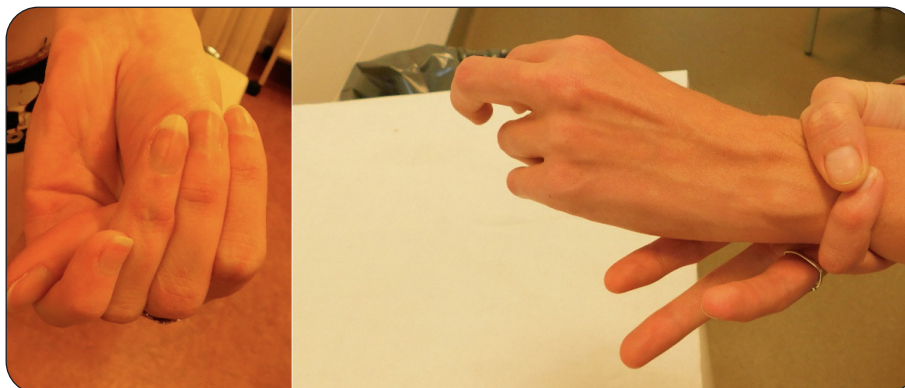
LE DIAGNOSTIC DU HSED EST CLINIQUE : IMPORTANCE DU SCORE DE BEIGHTON ET DES CRITÈRES INTERNATIONAUX DE 2017

L'hyperlaxité articulaire est fréquente dans la population générale, allant de 34 % chez les sujets âgés de 20 à 30 ans à 18,4 % chez les sujets âgés de 60 ans ou plus (13). De plus, les symptômes de fragilité tissulaire du hSED, en particulier les modifications cutanées, peuvent être très subtils et nécessitent une évaluation spécialisée. Ceci a des conséquences qui peuvent paraître contradictoires. D'une part, le diagnostic du hSED peut être retardé, après des années d'errance clinique et de consultations multiples. Cela constitue un fardeau psychologique pour les patients dont les symptômes ne sont pas reconnus, *a fortiori* lorsque certains auteurs remettent en question l'existence du syndrome (14). De plus, ce retard diagnostique a un impact négatif sur le pronostic en raison du retard de mise en route de la prise en charge kinésithérapique proprioceptive, seul traitement prouvé du hSED, par ailleurs plus efficace aux stades précoces, avant l'apparition de l'arthrose. D'autre part, on assiste aussi à un surdiagnostic du hSED chez des patients présentant des tableaux douloureux chroniques, lorsque les critères diagnostiques ne sont pas appliqués de façon systématique.

C'est dans ce contexte que des critères cliniques internationaux ont été définis en 2017 (6). L'hyperlaxité articulaire généralisée, basée sur le score de Beighton (Figure 1), constitue un signe nécessaire, mais pas suffisant, pour établir un diagnostic de hSED. Le diagnostic

Figure 2. Papules piézogéniques (protrusions des tissus adipeux)

Figure 3. Arachnodactylie

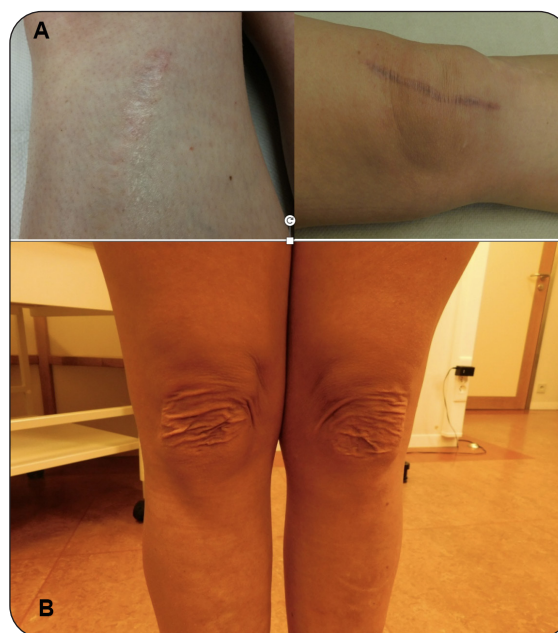


À gauche : Signe du pouce : lorsque le pouce est placé dans la paume (creux de la main), son extrémité dépasse le bord de la main. À droite : Signe du poignet : en enserrant son poignet avec l'autre main, il est possible de couvrir le pouce avec l'auriculaire.

Figure 4. Vergetures élargies



Figure 5. Cicatrisation et SED



A. Cicatrisation marquée dans le SED hypermobile. Cicatrices chirurgicales élargies à retrouver sur au moins deux localisations. B. Cicatrices atrophiées papyracées retrouvées dans la forme classique du syndrome d'Ehlers Danlos. Elles apparaissent de façon spontanée.

clinique nécessite la présence simultanée de trois critères :

- 1) une hyperlaxité articulaire généralisée;
- 2) la co-existence de manifestations syndromiques extra-articulaires, de complications musculo-squelettiques [(sub)-luxations à répétition] et/ou d'antécédents familiaux;
- 3) l'exclusion d'autres diagnostics (Tableau II).

Tant l'anamnèse que l'examen clinique doivent rechercher des signes de collagénopathie (Tableau III, Figures 2-5). Une attention par-

ticulière sera apportée à l'examen clinique de la peau qui est, de façon caractéristique, fine et transparente, parfois légèrement élastique. On retrouve fréquemment des vergetures, souvent élargies (Figure 4). Les cicatrices sont marquées (Figure 5), parfois même chéloïdes. L'examen clinique recherchera aussi des papules piézo-géniques (Figure 2) ou une arachnodactylie (Figure 3).

Le diagnostic différentiel de l'hyperlaxité - et donc du hSED - est très large : en plus des collagénopathies, les patients souffrant de dysplasies squelettiques, de myopathies, de chromosomopathies ou de rasopathies, peuvent aussi présenter une hyperlaxité articulaire généralisée.

Le bilan paraclinique initial sera biologique (autoimmunité, bilan thyroïdien, bilan phosphocalcique), dans le cadre du diagnostic différentiel du tableau douloureux. Comme le hSED n'est pas associé à une atteinte cardiaque (15), une échographie cardiaque n'est pas indiquée de façon systématique dans le diagnostic ou le suivi. Des anomalies échographiques cardiaques peuvent, néanmoins, être retrouvées : fréquemment, une hyperélasticité valvulaire, surtout au niveau de la valve mitrale avec la mise en évidence de prolapsus minimes non évolutifs; plus rarement, une dilatation au niveau de l'aorte ascendante mais qui est rarement évolutive. Toutefois, la mise en évidence d'une dilatation aortique chez un patient dont on suspecte un hSED nécessitera l'exclusion d'autres collagénopathies associées à un risque accru d'anévrismes, en particulier de la forme vasculaire du SED. Une échographie cardiaque sera préconisée dans le diagnostic du hSED lorsque les signes cliniques de collagénopathie seront insuffisants pour pouvoir établir le diagnostic ou lorsque l'examen clinique sera évocateur d'autres collagénopathies associées à des risques vasculaires comme le syndrome de Marfan ou la forme vasculaire du SED.

LA PHYSIOPATHOLOGIE ET LA GÉNÉTIQUE DU hSED RESTENT INCONNUES

L'hyperlaxité articulaire a une héritabilité élevée, estimée à 70 % par des études de jumeaux (13). Le hSED est transmis selon un mode autosomique dominant, et la plupart des patients ayant ce syndrome ont un membre de leur famille affecté. Néanmoins, les études génétiques menées jusqu'à présent n'ont pas permis d'identifier un gène responsable (7, 16), ce qui pourrait suggérer que le hSED a une composante génétique complexe, avec plusieurs facteurs génétiques responsables du composant héréditaire. De ce fait, définir un risque de récurrence pour la descendance n'est pas possible.

Afin de comprendre la physiopathologie du hSED, des études ultrastructurales de biopsies cutanées ont été réalisées. Ces études montrent

des anomalies à la fois dans la morphologie et le diamètre des fibrilles de collagène, suggérant que la fibrillogenèse altérée du collagène joue un rôle central dans sa pathogenèse. Le CHU de Liège possède une large expertise dans l'analyse par microscopie électronique des biopsies cutanées de hSED. Des altérations ultrastructurales des fibres élastiques (aspect fragmenté avec des contours effilochés, des microcavités internes et des foyers calcifiés) et des modifications des fibres de collagène similaires à celles trouvées dans le type classique de SED ont été décrites chez 22 sur 29 patients atteints de hSED (3). Une étude ultérieure en 2012 a décrit la présence de fibrilles de collagène en forme de fleurs dans le derme papillaire et/ou réticulaire. Néanmoins, ces modifications ne peuvent pas être considérées comme spécifiques du hSED car elles sont également présentes chez les membres non atteints des pédigrées de familles hSED (17).

Plus récemment, en 2016, un groupe italien a effectué une étude de microscopie par immunofluorescence et une analyse d'expression avec puces ADN sur les fibroblastes dérivés de la peau de cinq patients atteints du hSED (18). Ces auteurs suggèrent que les modifications structurales de la matrice extra-cellulaire trouvées dans les fibroblastes pourraient être dues à une augmentation du renouvellement cellulaire (19). Le même groupe a récemment identifié un phénotype de type myofibroblaste dans des fibroblastes dermiques en culture de patients hSED (20).

Ces découvertes génétiques, génomiques et moléculaires améliorent nos connaissances de la physiopathologie du hSED. Malheureusement, les gènes potentiellement associés au hSED n'ont été détectés que dans des pédigrées isolés et des études fonctionnelles n'ont été réalisées que chez un nombre réduit de patients. De ce fait, il n'y a pas de marqueur génétique ni anatomopathologique typique du hSED, et la biopsie de peau n'est pas indiquée pour poser le diagnostic du hSED, qui est uniquement clinique, comme déjà mentionné.

LE TRAITEMENT DU SYNDROME D'ÉHLERS DANLOS HYPERMOBILE

La prise en charge du hSED consiste à stabiliser ou ralentir l'évolution de la maladie, et à améliorer la qualité de vie du patient. La prise en charge ostéo-articulaire est basée sur la rééducation, afin de prévenir et limiter les conséquences de l'hyperlaxité articulaire, et diminuer

les douleurs. Le seul traitement, dont l'efficacité est prouvée à l'heure actuelle, est la prise en charge kinésithérapique, avec un renforcement musculaire sans impact, en particulier des muscles stabilisateurs des articulations, et une rééducation proprioceptive (21). Une hydrothérapie peut être intéressante pour réaliser le renforcement en piscine à 34°, l'eau chaude permettant d'avoir un effet décontractant. L'utilisation du TENS («Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation») peut aussi compléter le renforcement musculaire. Des médications antalgiques seront prescrites de façon individualisée selon les symptômes de chaque patient.

Une contention articulaire peut aussi être proposée. Lorsque les articulations interphalangiennes et trapézo-métacarpiennes sont hyperlaxes et sont constamment en hyperextension et/ou lorsque des luxations récidivantes surviennent, des attelles en anneaux de Murphy vont limiter l'amplitude de l'extension articulaire et donc, assurer une stabilisation articulaire, tout en permettant une certaine mobilité articulaire. Certains patients présentent un soulagement des myalgies avec la compression musculaire et peuvent bénéficier de vêtements compressifs. D'autres, par contre, ne tolèrent pas la compression.

Au niveau axial, des ceintures sacro-iliaques ou corsets peuvent être proposés, surtout pour les patients présentant une atteinte dégénérative importante. Les attelles de support pour les grosses articulations (genoux, épaules) doivent être réservées aux cas de luxations récidivantes, mais devraient être portées idéalement de façon sporadique afin de réduire le risque d'atrophie musculaire.

Les patients présentent aussi fréquemment des pieds plats en valgus, d'où l'intérêt de semelles orthopédiques.

En cas de symptômes multisystémiques, une prise en charge multidisciplinaire dans un centre de la douleur peut être utile afin d'associer une thérapie cognitive cognitivo-comportementale et des traitements symptomatiques pour les troubles fonctionnels non articulaires (digestifs, urinaires, gynécologiques) (22).

CONCLUSION

Le hSED est une maladie héréditaire du tissu conjonctif caractérisée par des arthromyalgies diffuses et une hyperélasticité cutanée, auxquelles s'ajoutent souvent de nombreux troubles fonctionnels. Il constitue la forme la plus fréquente des SED, mais sa prévalence

globale est estimée à 1 pour 10.000, c'est-à-dire moindre que celle de la fibromyalgie. Le diagnostic du hSED est basé sur l'association, d'une part, d'une hyperlaxité articulaire, objectivée selon le score de Beighton et caractérisée par une histoire clinique typique d'entorses et/ou de luxations, et, d'autre part, de symptômes et signes extra-articulaires, en particulier cutanés. Le diagnostic est purement clinique, basé sur les critères de classification de Malfait et coll. Il nécessite une expertise clinique afin de réaliser un examen clinique précis et spécifique. Ni l'analyse génétique ni la biopsie cutanée ne permettent de poser le diagnostic du hSED. Un conseil génétique reste néanmoins souhaitable en cas de suspicion d'autres formes du SED. Le seul traitement qui s'est révélé efficace à ce jour est la rééducation kinésithérapique avec renforcement musculaire sans impact afin de réduire l'instabilité articulaire et les arthralgies.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet* 2021;**397**:2082-97.
2. Alsiri N, Alhadhoud M, Alkatefi T, Palmer S. The concomitant diagnosis of fibromyalgia and connective tissue disorders: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2022;**58**:152-127.
3. Hermanns-Lê T, Piérard GE. Ultrastructural alterations of elastic fibers and other dermal components in Ehlers-Danlos syndrome of the hypermobile type. *Am J Dermatopathol* 2007;**29**:370-3.
4. Beighton P, de Paepe A, Danks D, et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 1988;**29**:581-94.
5. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998;**77**:31-7.
6. Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;**175**:8-26.
7. Syx D, De Wandele I, Symoens S, et al. Bi-allelic AEBP1 mutations in two patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Mol Genet* 2019;**28**:1853-64.
8. Thwaites PA, Gibson PR, Burgell RE. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and disorders of the gastrointestinal tract: what the gastroenterologist needs to know. *J Gastroenterol Hepatol* 2022;**37**:1693-709.
9. De Wandele I, Rombaut L, Leybaert L, et al. Dysautonomia and its underlying mechanisms in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2014;**44**:93-100.
10. Karthikeyan A, Venkat-Raman N. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and pregnancy. *Obstet Med* 2018;**11**:104-9.
11. Bulbena A, Baeza-Velasco C, Bulbena-Cabrè A, et al. Psychiatric and psychological aspects in the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;**175**:237-45.
12. Tinkle BT, Levy HP. Symptomatic joint hypermobility: the hypermobile type of Ehlers-Danlos Syndrome and the hypermobility spectrum disorders. *Med Clin North Am* 2019;**103**:1021-33.

13. Hakim AJ, Cherkas LF, Grahame R, et al The genetic epidemiology of joint hypermobility: a population study of female twins. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:2640-4.
14. Williams AN. Ehlers-Danlos syndromes: new labels confuse everyone. *BMJ* 2019;**367**:i6095.
15. Paige SL, Lechich KM, Tierney ES, Collins RT. Cardiac involvement in classical or hypermobile Ehlers-Danlos syndrome is uncommon. *Genet Med* 2020;**22**:1583-8.
16. Schalkwijk J, Zweers MC, Steijlen PM, et al. A recessive form of the Ehlers-Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency. *N Engl J Med* 2001;**345**:1167-75.
17. Hermans-Lê T, Reginster MA, Piérard-Franchimont C, et al. Dermal ultrastructure in low Beighton score members of 17 families with hypermobile-type Ehlers-Danlos syndrome. *J Biomed Biotechnol* 2012;**2012**:878107.
18. Chiarelli N, Carini G, Zoppi N, et al. Transcriptome-wide expression profiling in skin fibroblasts of patients with joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. *PLoS One* 2016;**11**:e0161347.
19. Chiarelli N, Ritelli M, Zoppi N, Colombi M. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of classical, vascular, and hypermobile Ehlers-Danlos syndromes. *Genes (Basel)* **2019**;10:609.
20. Zoppi N, Chiarelli N, Binetti S, et al Dermal fibroblast-to-myofibroblast transition sustained by $\alpha v\beta 3$ integrin-ILK-Snail1/Slug signaling is a common feature for hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorders. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018;**1864**:1010-23.
21. Reyckler G, De Backer MM, Piraux E, et al. Physical therapy treatment of hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: A systematic review. *Am J Med Genet A* 2021;**185**:2986-94.
22. Whalen KC, Crone W. Multidisciplinary approach to treating chronic pain in patients with Ehlers-Danlos syndrome: critically appraised topic. *J Pain Res* 2022;**15**:2893-904.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Docampo E, Service de Rhumatologie, CHU Liège, Belgique.
Email : elisa.docampo@chuliege.be