



SED'in FRANCE

— Syndromes d'Ehlers-Danlos —

# Analyse et propositions

*Marie-Élise Noël*

**COLLOQUE - 9 février 2018**  
**Institut Imagine**

## COLLOQUE UNSED – 9.02.18 – Institut Imagine

### Rapport, analyse et propositions

Toutes les vidéos des interventions semblent avoir été mises en ligne par l'association organisatrice (cf You Tube).

#### Pr Stanislas LYONNET

*Qui est-il ?*

*Directeur général de l'institut IMAGINE, coordinateur de centre expert, généticien clinique, le Pr Lyonnet est professeur en génétique à l'Université Paris Descartes et praticien hospitalier en génétique pédiatrique à l'hôpital Necker.*

Le Pr Lyonnet indique que l'institut IMAGINE est un institut des maladies génétiques. Les associations de patients qui composent le socle clinique de l'institut sont les bienvenues à l'institut.

L'institut est organisé comme un alliage entre les laboratoires de recherche (30 labos dans l'institut) et les services dédiés à la clinique. Les différentes composantes sont réunies en un même lieu. Les associations de famille sont donc à la tête de ce dispositif.

La question des SED est une question difficile car comme indiqué, il s'agit DES syndromes d'Ehlers-Danlos. En génétique, la question est difficile car il y a une hétérogénéité génétique. Pour un même signe clinique, il y a des gènes différents. Il y a également l'image inverse, encore plus délicate, car avec la même altération génétique il existe des présentations cliniques différentes, variables parfois même au sein d'une même famille, où quelqu'un peut présenter des signes modestes et d'autres des signes beaucoup plus sévères. La variabilité d'expression est une grande difficulté dans les maladies rares.

La génétique est présente mais n'est pas fatale : les familles atteintes n'ont pas forcément 100% d'enfants atteints d'où l'importance de l'accompagnement par la génétique qui peut étudier l'histoire et les bases moléculaires d'une maladie et qui peut aussi donner un conseil génétique. Le Pr Lyonnet rappelle de bien allier les généticiens aux démarches individuelles des patients mais également aux démarches associatives.

Le Professeur Lyonnet termine son intervention en soulignant le nombre de personnes présentes, sachant que l'union n'est pas la caractéristique principale dans le passé de cette pathologie. Le Professeur Lyonnet souligne qu'il apprécie beaucoup que l'UNSED commence par U – Union des associations du syndrome d'Ehlers-Danlos. Il souligne également que l'Unsed est connecté à deux filières, la filière OSCAR et la filière FAVA (vasculaire), et également à Eurordis, et que c'est être bien armé pour faire avancer les choses.

#### Analyse :

*Nous sommes heureux d'entendre que l'Institut Imagine fait des associations de familles un socle solide. Nous espérons que ces paroles seront suivies d'actes et que toutes les associations existantes autour des Syndromes d'Ehlers-Danlos seront invitées à participer aux activités de l'Institut et seront écoutées dans leurs demandes.*

*En ce qui concerne les propos du professeur Lyonnet concernant l'Union des associations, nous pensons qu'une confusion s'est instaurée en raison du nom de l'association organisatrice UNSED et la création annoncée, depuis peu, d'un collectif de onze autres associations françaises existantes. Nous rappelons que UNSED n'est pas l'acronyme de Union Nationale des associations, mais uniquement de « Union Nationale des Syndromes d'Ehlers-Danlos ». Cette « union » n'est qu'une évolution de l'association SED66 créée en 2011 par Madame Gisclard et son époux. UNSED n'est nullement une union d'associations.*

#### **Mme Valérie GISCLARD**

*Qui est-elle ?*

*Fondatrice et présidente de SED66 en 2011. Cette association régionale a changé de nom en 2013 pour devenir AMSED-Génétique, association nationale. En septembre 2016, cette association a pris le nom de UNSED (Union Nationale des Syndromes d'Ehlers-Danlos).*

Mme Gisclard remercie tous les intervenants français et internationaux d'être présents, l'institut Imagine, les partenaires principaux (AFM téléthon...), les nouveaux membres du comité scientifique de l'UNSED, les bénévoles de l'UNSED.

## **Mme Lara BLOOM**

*Qui est-elle ? Lara Bloom a dirigé EDS UK de 2010 à 2015. Elle est désormais la directrice exécutive de The Ehlers-Danlos Society, responsable de la sensibilisation mondiale aux maladies rares et invisibles, spécialisée dans les syndromes d'Ehlers-Danlos, les troubles du spectre de l'hypermobilité (HSD) et les troubles associés.*

Le titre de la présentation est : « 2017 EDS Criteria – What does this mean for patients ? ».

Lara Bloom présente un historique des réunions ayant amené à une formalisation d'une mise à jour des critères diagnostics des SED, au symposium international de New-York en 2016 ainsi qu'aux publications dans l'AJMG de mars 2017. The Ehlers Danlos Society a été créée en 2016, et est une organisation mondiale pour la levée de fonds pour la recherche génétique et la sensibilisation à la prise de conscience des comorbidités.

En septembre 2018 aura lieu un nouveau symposium international à Gand s'intéressant aux SED ainsi qu'à ses maladies connexes. The Ehlers Danlos Society facilite l'opération sur le plan financier et sur la diffusion de l'information.

La nouvelle classification de New-York a été publiée dans l'AJMG de mars 2017, passant de 6 à 13 sous-types de SED et ajoutant la notion de HSD (troubles du spectre de l'hypermobilité). Dans les SED, les comorbidités sont bel et bien présentes mais elles manquent pour le moment de validation scientifique. Cependant, tous ces problèmes systémiques doivent être gérés, et, pris en charge.

Ce consortium de New-York a engendré un renforcement des critères de diagnostic des SED. En ce qui concerne le SEDh, les nouveaux critères font que certains patients ne remplissent plus les critères de SEDh, malgré le fait qu'ils soient symptomatiques. Lara Bloom insiste sur le fait qu'il faut essayer que les HSD (troubles du spectre de l'hypermobilité) soient autant reconnus que les SEDh. Lara Bloom énonce que la maladie n'est pas rare, mais sous-diagnostiquée... cependant la maladie reste dans les maladies rares car, faute d'étude prouvant le contraire, la prévalence est toujours annoncée à 1 pour 5000. Mme Bloom insiste sur l'importance d'utiliser la bonne terminologie : il n'existe pas un SED mais des SED.

Lara Bloom indique que l'objectif du consortium est d'éviter les erreurs de diagnostic, mais également les insuffisances de diagnostic, afin que les diagnostics gagnent en crédibilité. Les nouveaux critères permettront de recueillir de meilleures données pour faire davantage de recherche. Elle évoque l'idée qu'un gène puisse un jour être identifié pour le SEDh. Enfin, nous ne pouvons pas forcer les médecins à lire les publications, cependant les patients

doivent aider à l'information de leurs médecins, en leur apportant la documentation téléchargeable sur le site de The Ehlers-Danlos Society.

#### Analyse :

Notre société médicale actuelle est basée sur les preuves. Tant qu'il ne sera pas prouvé par des études épidémiologiques que la prévalence du SEDh est bien plus importante qu'annoncée, il semble qu'il ne soit pas prévu de les sortir du contexte de « maladie rare ». Or comment prouver qu'une pathologie est plus fréquente lorsque l'on réduit ses critères pour réduire l'hétérogénéité phénotypique et faciliter la recherche génétique ?

Nous tenons à mettre en évidence un point : Lara Bloom insiste sur le fait que SEDh et HSD ont besoin d'une prise en charge et que ce n'est pas parce que les patients ne répondent plus aux critères de diagnostic qu'ils ne doivent plus avoir de prise en charge.

Il est indiqué dans l'article « A Framework for the Classification of Joint Hypermobility and Related Conditions » de Castori et al. (2017) :

*While the identification of stricter criteria for hEDS, which more genuinely reflect the original description of the disease, gives more order to the nosology, it leaves out many “non-syndromic” patients who suffer with the various secondary manifestations of JH. These patients do indeed have real medical needs even if they do not meet criteria for hEDS or another syndrome.*

*Castori et al., 2017 (p 153)*

Il est donc clairement établi que SEDh ou G-HSD nécessitent autant l'un que l'autre une prise en charge adéquate et que l'étiquette « SEDh » n'apporte rien de plus à la prise en charge clinique et aux besoins des patients. Cette restriction des critères n'est qu'une étape pour faciliter une recherche génétique et ne doit en rien entraver la prise en charge et l'écoute des patients, qu'ils soient SEDh ou HSD selon les critères de New-York.

Nous souhaitons également rappeler qu'à l'heure actuelle, il est recommandé que les diagnostics posés avant la publication des critères de 2017 ne soient pas modifiés, à moins qu'un patient décide de participer à une nouvelle recherche ou ait besoin d'être réévalué pour une autre raison (Smith, 2017).

En mars 2017, lors de la présentation de ces nouveaux critères de New-York, Dr Francomano répondait à la question « Vais-je perdre mon diagnostic ? » par :

*NO. If you have received a diagnosis of hypermobile EDS previously, we do not recommend at this time that you would lose your diagnosis; however, for the purpose of research and the future registry, if you are re-evaluated you should have an updated diagnosis to reflect the changes.*

*Francomano (2017)*

### **Pr Anne DE PAEPE**

*Qui est-elle ? Le Professeur De Paepe a un doctorat en médecine, chirurgie et obstétrique et a été reconnue comme spécialiste des maladies internes en 1985. Elle s'est spécialisée en génétique médicale et exerce au centre de génétique médicale de Gand (Belgique).*

Le titre de la présentation est : « EDS, a fascinating journey through 35 years of clinical genetic research ».

Le Professeur De Paepe présente l'historique de la pathologie et les découvertes successives ayant amené à établir des liens entre déficience du collagène et SED.

### **Pr Fransiska MALFAIT**

*Qui est-elle ? Rhumatologue et généticienne clinique, elle exerce au centre de génétique médicale de Gand (Belgique). Elle a été élue présidente du Consortium international sur le syndrome d'Ehlers-Danlos.*

Le titre de la présentation est : « The 2017 EDS classification and the International EDS Consortium : opportunities for future research ».

Le premier symposium international de Gand en 2012 a mis en évidence des objectifs à atteindre : créer un réseau international et assurer des relations étroites avec les groupes de soutien aux patients. Il a été décidé de créer des bases de données et des registres afin d'aider à une orientation internationale de la recherche.

Des groupes de travail ont été formés avec, à leur tête, d'éminents spécialistes. En 2015-2016, ceux-ci ont utilisé divers canaux de communication pour passer en revue la littérature scientifique concernant leur groupe de travail respectif.

Le symposium de New-York de 2016 a abouti à une nouvelle classification dont les textes sont parus en mars 2017.

Les SED sont un groupe cliniquement et génétiquement hétérogène des désordres héréditaires du tissu conjonctif caractérisé par : une hypermobilité articulaire + une hyperextensibilité de la peau + une fragilité tissulaire.

19 gènes sont impliqués dans les SED qui ont été regroupés en 13 sous-types. Une classification clinique a été maintenue après discussion, les noms descriptifs sont conservés étant donné qu'ils sont largement utilisés dans la communauté médicale et la communauté des patients. Des critères majeurs et mineurs ont été définis afin d'établir les critères diagnostics. Un critère majeur est un critère qu'une grande majorité de patients présente ou qui permet une différenciation claire avec un autre sous-type. Un critère mineur est un signe moins spécifique mais sa présence favorise le diagnostic.

Sur le plan clinique, il existe de forts recouvrements entre les sous-types de SED et il est donc important de recourir à la confirmation moléculaire. Pr Malfait déclare également que la microscopie ne permet pas de confirmer actuellement un sous-type de SED (surtout le SEDh), elle n'est donc pas un outil diagnostique.

Pr Malfait présente ensuite plus particulièrement les critères du SEDh en montrant l'évolution des critères depuis Villefranche (1997), en passant par Brighton (2000) jusqu'aux nouveaux critères de New-York (2017). Depuis vingt ans, les termes JHS (Joint Hypermobility Syndrome) et EDS-HT ont été utilisés de façon floue, il était donc important de clarifier et homogénéiser la terminologie.

Previous definitions of hypermobile EDS and JHS

Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility (EDS-HT) (Villefranche criteria, 1997)	Joint hypermobility syndrome (JHS) (Graham et al, 2000)
<b>Villefranche criteria (EDS-HT)</b> Major criteria Beighton score $\geq 5/9$ Skin involvement (hyperextensibility and/or smooth, velvety skin) Minor criteria Recurring joint dislocations Chronic joint/limb pain Positive family history	<b>Brighton criteria (JHS)</b> Major criteria Beighton score $\geq 4/9$ Arthralgia for > 3 months in > 4 joints Minor criteria Beighton score of 1-3 Arthralgia in 1-3 joints History of joint dislocations Soft tissue lesions > 3 Marfan-like habitus Skin striae, hyperextensibility, or scarring Eye signs, lid laxity History of varicose veins, hernia, visceral prolapse

Les critères de New-York sont au nombre de 3 pour le SEDh (voir ci-contre) :

- l'hypermobilité articulaire généralisée, par le biais du score de Beighton avec des variations en fonction de l'âge du sujet ;
- la clinique générale et les antécédents : 2 manifestations sur 3 doivent être présentes, c'est le critère le plus difficile à valider ;
- les critères d'exclusion.

Revised diagnostic criteria for hypermobile EDS

Criterion 1

- Must have generalized joint hypermobility
- Beighton score
  - $\geq 6$  for pre-pubertal children and adolescents
  - $\geq 5$  for adults up to the age of 50
  - $\geq 4$  for those  $>50$  years
  - If BS is 'negative', may screen with the 5 point questionnaire and if 'positive' this will give 1 extra point

Revised diagnostic criteria for hypermobile EDS

Criterion 2

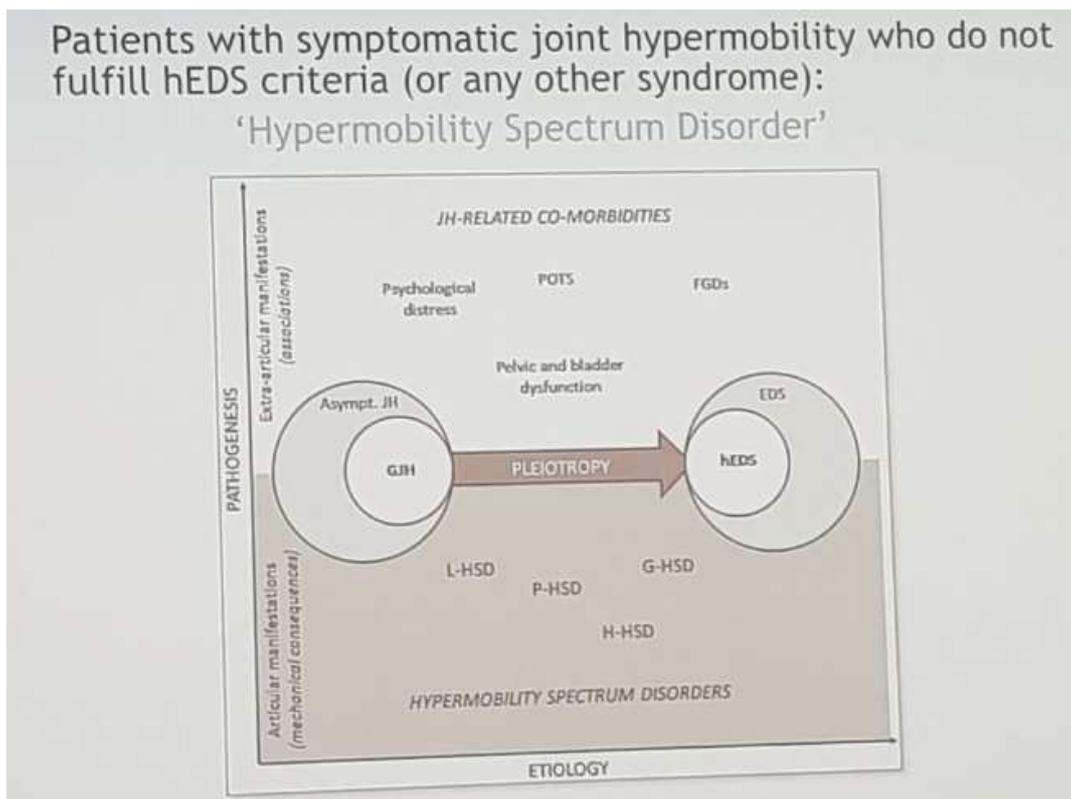
Must have two of the following:

1. Skin/fascial/connective tissue manifestations (next slide)
2. Family history meeting diagnostic criteria
3. Musculoskeletal manifestations
  - Musculoskeletal pain in two or more limbs, recurring daily for at least 3 months
  - Chronic, widespread pain for  $\geq 3$  months
  - Recurrent joint dislocations or frank joint instability, in the absence of trauma

Criterion 3

Exclusion of other possible causes

Si un patient ne répond pas à ces 3 critères, on parle de troubles du spectre de l'hypermobilité (HSD).



Le Professeur Malfait rappelle qu'il ne s'agit que du début du processus. Il est probable qu'il soit nécessaire de définir, au niveau clinique, différents sous-groupes et phénotypes pour réussir à identifier les gènes. Elle mentionne donc la probabilité de sous-types génétiques différents au sein-même des HSD et des SEDh.

A l'instar de Lara Bloom, le Pr Malfait indique que les manifestations non-squelettiques associées ne sont pas suffisamment spécifiques pour devenir un critère diagnostique, d'autant plus qu'ils n'en connaissent pas encore le lien précis avec les SED. Des recherches plus approfondies à ce sujet sont nécessaires. Les descriptions phénotypiques sont trop imprécises. Selon le Pr Malfait, il faut passer en revue les composantes du phénotype pour aller au-delà, être très exhaustif pour lier les anomalies à ce qu'on trouve au niveau moléculaire.

Enfin, le Professeur Malfait souligne que le symposium de septembre 2018 amènera une révision des nouveaux critères, notamment ceux du SEDh, et un détail de la sous-classification des HSD.

### Analyse :

Nous tenons à effectuer quelques précisions qui ne transparaissent que peu dans les diverses présentations orales de ce colloque.

En ce qui concerne le critère diagnostique 1 du SEDh, il est précisé dans l'article « The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes » (Malfait et al., 2017) :

- “Therefore, like any clinical tool, there is some subjectivity and this is a guideline not to replace the judgement of the experienced clinician” (p 18) : le test de Beighton est un outil qui laisse une certaine place à la subjectivité, il est important de ne pas remplacer le jugement du clinicien expérimenté.

- « For patients with lower Beighton scores, the assessment of other joints is often considered, including temporo-mandibular joint, shoulder, hip, foot, wrist, ankle, and other digits” (p 17) : Pour les patients avec des scores de Beighton inférieurs, l'évaluation d'autres articulations est souvent considérée, y compris l'articulation temporo-mandibulaire, l'épaule, la hanche, le pied, le poignet, la cheville et d'autres doigts.

Cette dernière information n'est pas mentionnée dans la check-list diagnostique du SEDh proposée par the Ehlers-Danlos Society ni dans sa traduction par UNSED.

Nous tenons à rappeler que, afin de réduire l'hétérogénéité et de faciliter la recherche des causes génétiques sous-jacentes au SEDh, les critères diagnostiques de New-York 2017 sont plus stricts que les critères de Villefranche :

*The new criteria of hEDS are stricter than the old Villefranche nosology [...] and the Brighton criteria [...]. This is intended to define a more homogeneous phenotype shared among patients who require long-term medical attention for hEDS and to facilitate scientific identification of the underlying genetic cause(s) of the condition. Accordingly, some patients meeting the old Villefranche and Brighton criteria will not meet the new hEDS criteria. For all these individuals not showing a sufficiently convincing hEDS phenotype, some alternative labels within the above-mentioned spectrum are presented (...).*

*Tinkle et al., 2017*

Cette restriction diagnostique n'existe que dans le but d'aider la recherche génétique. The Ehlers-Danlos Society et le consortium international répètent que tous les SEDh et tous les HSD doivent être pris en charge.

Compte tenu du critère 2 (demandant la validation de 2 points sur 3) dont les antécédents familiaux, nous vous conseillons de vous faire accompagner si possible de votre apparenté au premier degré touché par le SED. Ainsi, si jamais vous ne répondez pas aux critères de New-York, peut-être que votre apparenté (père/mère/enfant) y répondra, ce qui vous permettra d'accéder vous-même au diagnostic.

Nous tenons également à reprendre certains critères diagnostiques. Les papules piézogéniques, par exemple, sont considérées comme un critère diagnostique car spécifique du SEDh. Il est précisé que ces papules sont souvent observables chez les adultes grands sportifs ou souvent en

position debout. Le critère a été instauré sur la base d'une étude de 1987 sur 29 patients, montrant que 34.5% de ces 29 patients présentaient des papules contre aucun sujet du groupe contrôle. Est-ce suffisant pour en faire un critère diagnostique ?

Il nous a été bien expliqué que les critères majeurs sont des critères spécifiques qui permettent le diagnostic. Cependant, nous observons dans les notes de bas de page de l'article présentant le diagnostic que le critère d'un prolapsus de la valve mitrale n'est pas tout à fait spécifique. Sa fréquence n'est pas, à l'heure actuelle, avérée:

*Mitral valve prolapse (MVP) was previously considered a common feature of EDS and many other HCTDs, but that was prior to the establishment of more rigorous criteria for the diagnosis of MVP. (...) Since the mitral valve relies upon collagen for its tensile strength, and myxomatous MVP is characterized by disruption of the collagen layer with expansion of glycosaminoglycans within the middle layer of the valve [Delling and Vasan, 2014], it is reasonable to still consider MVP as a potential clue for hEDS, but the true clinical significance is not yet known*

*Malfait et al. (2017)*

De même, le point « Aortic dilatation with Z-score > +2 » pose question. En effet, l'article de Wenstrup et al. (2002), cité dans la bibliographie des articles de New-York, indique que sur 71 patients avec un SED, 42 % avaient une dilatation de la racine aortique (z-score >2). Or, dans ces 42 %, ce sont les SEDc (SED classique) qui sont les plus nombreux puisque 6 patients touchés sur 29 SEDh (soit 20%) contre 14 patients touchés sur 42 SEDc (soit 33 %). Cependant la dilatation de la racine aortique ne se retrouve pas dans les critères de diagnostic de SEDc mais dans ceux du SEDh, elle devrait donc être spécifique, ce qui n'est visiblement pas le cas dans les articles. L'article plus récent de Ritter et al. (2017) indique, lui, un chiffre de 14.2% de patients avec un SEDh atteint d'une dilatation aortique.

Il semble que certains constats, propres au SEDh, soient partagés par tous dans la communauté internationale. Ces constats ne peuvent-ils pas être intégrés dans les critères diagnostiques 2018 ?

Tous s'accordent autour d'une instabilité des épaules. Ce point ne pourrait-il pas remplacer le critère affilié à la dilatation aortique ?

Ne pourrait-on pas introduire un critère sur le SAMA ou affilié avec un point sur allergies / intolérance qui semble être actée comme une vraie caractéristique du SEDh chez 60% des patients et est significatif en soi ?

Proposer un point sur la Sécheresse (oculaire, soif souvent, intense, ichtyose) paraît également cohérent. Les rétractions musculaires (86 %) semblent être un critère possible également.

Nous pourrions alors obtenir une grille diagnostique de 15 points au lieu de 12 et nous pourrions exiger 7/15 sur des critères plus complets et spécifiques correspondant au consensus général et hautement significatifs au SEDh.

## **Dr Pierre GABACH**

*Qui est-il ? Dr Gabach est médecin-conseil, il dirige le département des prestations et des maladies chroniques de la CNAM (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie).*

Le titre de la présentation est : « Les affections de longue durée selon le code de la Sécurité Sociale ».

Après un historique de la mise en place et une explication du ticket modérateur, Dr Gabach présente les cas d'exonération du ticket modérateur, c'est-à-dire de prise en charge à 100% (article L 160-14 du Code de la Sécurité Sociale).

Il existe 24 cas d'exonération du ticket modérateur (exemple : accident de travail, maladie professionnelle, maternité, etc.). Les points 3 et 4 de l'article L160-14 sont ceux qui nous concernent :

- 3° (ALD sur liste) Il y a exonération du ticket modérateur lorsque le bénéficiaire a été reconnu atteint d'une des affections comportant un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse, inscrites sur une liste établie par décret après avis de la Haute Autorité (HAS).

- 4° (ALD hors-liste) Il y a exonération du ticket modérateur lorsque les deux conditions suivantes sont cumulativement remplies : a) le bénéficiaire est reconnu atteint par le service du contrôle médical soit d'une affection grave caractérisée ne figurant pas sur la liste mentionnée ci-dessus, soit de plusieurs affections entraînant un état pathologique invalidant ; b) cette ou ces affections nécessitent un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse.

La liste des affections exonérantes compte actuellement 29 affections qui sont inscrites sur cette liste par décret du ministère de la santé, après avis de la HAS. Pour chaque ALD, la HAS définit la liste des actes et des prestations en rapport avec la maladie ; cette liste est actualisée chaque année. Les critères médicaux pour bénéficier de l'exonération sont fixés par un arrêté du ministère de la santé après avis de la HAS.

La demande d'exonération est faite par le médecin traitant et est traitée par le service médical des caisses d'assurance maladie. Le service médical donne accord ou désaccord. L'accord est tacite dans les 15 jours : en l'absence de réponse du service médical (notification de refus) dans les 15 jours, il y a accord. Cependant, si le service médical interroge le médecin traitant pour demander des renseignements, cela coupe le délai et le délai est alors de 2 mois.

En ce qui concerne les affections Hors-Liste (alinéa 4° de l'article L 160-14), il faut réunir les deux conditions présentées ci-dessus. Ces conditions ont été précisées par une circulaire ministérielle en 2009 (circulaire n°DSS/SD1MCGR/2009/308).

Une affection est reconnue grave si au moins l'un des critères médicaux suivants est vérifié : risque vital encouru, morbidité évolutive, dégradation de la qualité de vie, à apprécier à l'aide du schéma de Wood.

Le critère « particulièrement coûteux » correspond à 3 éléments sur 5 parmi les actes et prestations suivants : un traitement médicamenteux régulier ou appareillage régulier (élément obligatoire) ; une hospitalisation ; des actes techniques médicaux répétés : des actes biologiques répétés ; des soins paramédicaux répétés.

La durée d'exonération du ticket modérateur est de 2 à 5 ans, éventuellement renouvelable.

Contrairement aux affections de la liste, il n'existe pas de liste d'actes et de prestations définies par la HAS en rapport avec l'affection hors-liste ; cela concerne l'élaboration des PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins) qui se substituent à la liste des actes et prestations que pourrait produire la HAS.

Les Syndromes d'Ehlers-Danlos ne font pas partie de la liste des affections exonérantes mais peuvent relever de l'exonération au titre de l'affection hors-liste. Toute maladie peut être exonérée du ticket modérateur si le patient répond aux critères. La plupart des maladies rares sont exonérées du ticket modérateur au titre des affections Hors-Liste. Le médecin-conseil juge l'intensité des soins pour accorder l'exonération du ticket modérateur. Le système est souple et permet de suivre l'évolution des soins. Même s'il y a eu refus précédemment, si l'état d'un malade s'aggrave, on peut redemander l'exonération. Le Dr Gabach souligne la souplesse du système.

Dr Gabach présente un tableau indiquant le nombre de patients avec SED ayant été exonérés du ticket modérateur depuis 2010.

■ Nombre de malades exonérés du ticket modérateur pour une maladie d'Ehlers-Danlos (Q79.6)

Année	Effectifs
2010	852
2011	1 101
2012	1 468
2013	1 954
2014	2 656
2015	3 668
2016	

■ Demandes de la CNAMTS: Source: Cnam – Régime général y compris SLM

La CNAM demande au ministère de la santé et aux agences nationales d'avoir une création d'une filière Maladies Rares avec un réseau de centres de référence et de compétence, pour avoir une prise en charge de qualité. Dr Gabach parle d'homogénéisation nationale du remboursement de la maladie et d'un appui sur les centres de référence et de compétence.

Le Dr Gabach poursuit en précisant que la CNAM demande l'élaboration d'un PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins) pour servir de référentiel validé sur la prise en charge. L'hétérogénéité des diagnostics pose souci à la CNAM.

### Analyse :

Une personne du public interroge sur les différences entre les CPAM des différents départements. Selon le Dr Gabach, tous les départements fonctionnent de la même façon.

Mme Gisclard intervient car le temps presse et beaucoup d'intervenants sont prévus. L'important selon elle est de bien comprendre que nous entendons souvent que les Syndromes d'Ehlers-Danlos ne sont pas reconnus par la sécurité sociale. Il ne s'agit pas de cela mais « nous ne rentrons pas dans les critères ». La maladie est bien reconnue, il existe bien une prise en charge par le ministère et par les centres de référence et de compétence. On nous reconnaît mais en fonction du handicap, de l'invalidité et de l'évolution de la maladie de chacun. L'ALD est bien donnée sur un plan individuel.

Nous intervenons sur le fait que « on » nous reconnaît mais qu'on ne reconnaît pas que nos soins sont coûteux et réguliers. Le Dr Gabach répète la nécessité des critères respectés et que « normalement, c'est pris en charge par l'assurance maladie ». Nous mettons en avant le fait que certains patients, malgré les critères remplis, se voient par exemple refuser les vêtements compressifs. Le Dr Gabach nous contredit et dit que l'autorisation pour les vêtements compressifs a été prolongé. Il faut faire remonter si jamais les vêtements compressifs ne sont pas pris en charge pour que la CNAM intervienne auprès des caisses primaires. Le Dr Mazaltarine prend la parole et confirme nos propos en disant qu'il a lui-même pris contact avec le médecin-chef de la caisse du 44 et que celui-ci ne remboursera plus aucun vêtement compressif car l'autorisation était jusqu'en 2013 et qu'il n'est qu'un simple exécutant des ordres de la CNAM. Dr Gabach précise que s'il y a refus d'ALD alors que cela correspond aux règles d'attribution, il faut que les associations fassent remonter à la CNAM. Nous l'avons bien noté.

Nous tenons à préciser que nous n'avons en notre possession aucun écrit des instances attestant de la prolongation de l'autorisation dérogatoire de remboursement des vêtements compressifs.

### **Dr Clair Francomano**

*Qui est-elle ? Rhumatologue et généticienne clinique, membre du Comité Directeur pour le Symposium International de 2016 sur les Syndromes d'Ehlers-Danlos, elle est actuellement*

*directrice du Centre de Recherche et de soins cliniques de The Ehlers-Danlos Society à l'institut Harvey de génétique humaine du Greater Baltimore Medical Center (Etats-Unis).*

Le titre de la présentation est : « Co-morbidities associated with hEDS ».

En raison de l'absence du Dr Francomano, malade, Pr Malfait présente les différentes comorbidités pouvant se retrouver dans les SED.

### Les comorbidités

Les manifestations cardiovasculaires peuvent être de différents types : intolérance orthostatique (POTS = Postural orthostatic Tachycardia syndrome ; Hypotension à médiation neuronale) ; prolapsus de la valve mitrale ; dilatation de la racine aortique ; insuffisance veineuse. L'évaluation se fait à l'aide d'un électrocardiogramme, du port d'un holter, d'un tilt-test ou d'une angiographie par résonance magnétique. Dans les SED, il est très important de vérifier si ces troubles sont présents ou non pour les prendre en charge.

Certaines personnes peuvent avoir des manifestations neurologiques : maux de tête, compression médullaire cervicale, douleurs neuropathiques, moelle attachée occulte, insuffisance veineuse cérébrale.

**Neurologic Involvement**

- Headaches
  - CSF pressure variation (high or low)
  - Muscular
  - Migraine
  - Neurogenic
- Cervico-medullary syndrome
  - Chiari malformation
  - Craniocervical or cervical instability
- Neuropathic pain
  - Degenerative disc disease
  - Spinal instability
  - Small fiber neuropathy
- Occult tethered cord
- Cerebral venous insufficiency
  - May contribute to increased intracranial pressure

Les symptômes liés à une compression médullaire sont nombreux. On y retrouve entre autres des maux de tête sous-occipitaux ou des douleurs cervicales ; des symptômes d'une éventuelle compression nerveuse telles qu'une faiblesse, de la spasticité, des paresthésies, des urgenteries ;

des symptômes bulbaires tels que la diplopie, le nystagmus, les vertiges, la dysarthrie, la dysphagie, la dysautonomie, des syncopes ou pré-syncopes, l'apnée du sommeil.

## Symptoms of Cervical-Medullary Syndrome

<p><b>Headache, suboccipital or neck pain</b></p> <p><b>Symptoms of myelopathy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weakness</li> <li>• Clumsiness, changes in gait</li> <li>• Spasticity</li> <li>• Altered sensation, paresthesia, dysesthesia</li> <li>• Urinary urgency and frequency</li> </ul>	<p><b>Bulbar symptoms</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Altered vision, diplopia, nystagmus,</li> <li>• Decreased hearing</li> <li>• Imbalance, dizziness, vertigo</li> <li>• Choking, dysarthria, dysphagia</li> <li>• Dysautonomia</li> <li>• Syncope or pre-syncope</li> <li>• Disordered sleep architecture</li> <li>• sleep apnea</li> </ul>
--	--

The Consensus Statement: Chiari Syringomyelia Foundation Multi-disciplinary Colloquium for Craniocervical Hypermobility, San Francisco, October 19<sup>th</sup>, 2013

Un grand nombre de patients souffre de troubles gastro-intestinaux : reflux gastro-œsophagien, syndrome de l'intestin irritable, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, parfois incontinence et nombreuses intolérances alimentaires.

En ce qui concerne les troubles génito-urinaires, on observe des urgenturies, des incontinenances, des infections urinaires avec cultures pouvant être négatives, entre autres.

Des anomalies dans le système immunitaire peuvent également être repérées. Certaines de ces anomalies ont été liées au syndrome d'activation mastocytaire (SAMA), reconnu depuis peu. Cependant les liens de cause à effet entre SAMA et SED manquent encore de clarté. Certains patients ont donc des éruptions cutanées, des rougeurs, des démangeaisons, des allergies sévères et un historique de caillots sanguins.

## Hematology/Allergy

- History of hives
- Rashes
- Flushing
- Itching
- Frequent infections
- Severe allergies
- Auto-immune disorder
- History of blood clots
- On exam - note presence of flushing, particularly around the neck and chest, presence of erythema after the blood pressure is taken, look for dermatographia (ability to write on skin with the pressure of a fingernail)
- If history of frequent infections is elicited, consider immunologic work-up to assess levels of antibodies and population of T and B cells

### Les stratégies de prise en charge des comorbidités

En ce qui concerne les stratégies de traitement musculosquelettique, il est important de stabiliser les articulations instables si besoin. Les orthèses n'occasionnent pas de faiblesse si les patients continuent d'utiliser leurs muscles. La kinésithérapie inclut la relaxation musculaire à l'aide de chaleur, ultrasons, massage, TENS, thérapie au laser ; stimulation des triggers points, dry needling. Si le TENS fonctionne, l'utiliser également à domicile. La kinésithérapie peut également aider à tonifier et étirer les muscles, notamment en balnéothérapie. En ce qui concerne la médication, des crèmes anesthésiantes peuvent être utilisées ainsi que des traitements spécifiques indiqués sur l'image ci-dessous. Attention à l'utilisation du Botox, notamment dans la région cervicale.

## Musculoskeletal treatment strategies

- Stabilize unstable joints on an as needed basis. Braces do not cause weakness if the patient continues to use their muscles
- Physical therapy for muscle relaxation - to include deep heat, ultrasound, massage, TENS machine, far infrared laser therapy
- Myofascial trigger point release - dry needling
- If the TENS machine is helpful in the PT office, consider using one at home
- Epsom salts baths or foot baths will help with muscle relaxation
- PT for toning and strengthening muscles - particularly consider aquatic PT
- Compounded analgesic cream - diclofenac, cyclobenzaprine, baclofen, gabapentin, lidocaine, magnesium
- Muscle relaxants if necessary
- Beware botox - especially in the cervical region, where neck muscles are crucial to hold the head up.

En cas de syndrome de Chiari ou de syndrome de moelle attachée, une neurochirurgie peut être nécessaire. Des examens urodynamiques doivent être proposés en cas de vessie neurogène. Des colliers cervicaux peuvent être prescrits en cas d'instabilité.

## Neurologic intervention

- If MRI shows Chiari, reduced Clivo-axial angle or basilar impression - refer to neurosurgery
- Urodynamic studies suggestive of neurogenic bladder - refer to neurosurgery for tethered cord assessment
- Support head and neck with Aspen Vista collar if patient reports "bobble head"
- Consider Diamox (acetazolamide) for increased intracranial pressure
- Central pain sensitization may be responsive to vagal stimulation or cognitive behavioral therapy
- Consider TMJ correction as a possible contributor to neck and head pain

La présence d'une intolérance orthostatique nécessite de s'assurer d'une bonne consommation d'eau et de sel. Les vêtements compressifs sont d'une aide conséquente également.

Dans le cadre des troubles uro-génitaux, une rééducation pelvienne peut aider s'il existe un dysfonctionnement du plancher pelvien. Si des cystites interstitielles ont été diagnostiquées, procéder à la mise en place d'un protocole pour un syndrome d'activation mastocytaire.

## Urologic interventions

- Pelvic PT for pelvic floor dysfunction
- Mast cell protocol if interstitial cystitis has been diagnosed
- If urodynamic studies indicate a neurogenic bladder, and tethered cord questionnaire and physical exam are suggestive of tethered cord, refer to neurosurgery

En cas d'examen montrant une gastroparésie ou une motilité réduite des intestins, des médicaments pro-cinétiques peuvent aider. Si les troubles digestifs sont plus de l'ordre de la diarrhée accompagnée de douleurs abdominales, de gaz et ballonnements, penser à proposer le protocole pour un syndrome d'activation mastocytaire.

## Gastrointestinal intervention

- Pro-kinetic drugs may help if motility studies show gastroparesis or low bowel motility
- If IBS is diarrhea-dominant and accompanied by abdominal pain, gas and bloating, consider mast cell protocol
- If the patient is on opiate medication, consider use of bowel-specific opiate antagonist
- Ensure adequate nutrition; try to minimize use of proton-pump inhibitors; vitamin supplementation prior to first dose if reducing gastric acid is necessary

Le protocole « Mast Cell » consiste à prescrire des antihistaminiques anti-H1 et anti-H2 ainsi qu'un traitement spécifique permettant la stabilisation. Un régime alimentaire limitant les aliments libérateurs d'histamines est indiqué.

## Mast cell protocol

- H1- and H2- blockade
  - Zyrtec 10 mg daily; may increase to 10 mg twice daily
  - Zantac 150 mg twice daily, may increase to 300 mg twice daily
- Stabilize mast cells
  - Cromolyn sodium 20 mg/ml, 5 ml vial in water four times daily, may increase to two 5 ml vials in water four times daiy
  - Quercetin 500-600 mg four times a day may also be helpful
- Low histamine diet
- See also [www.healinghistamine.com](http://www.healinghistamine.com)

Enfin, il est important de proposer également dans les thérapies disponibles : la thérapie cognitivo- comportementale, la méditation de pleine conscience, les techniques de biofeedback, les groupes de soutien et l'exercice.

### Analyse :

Les troubles associés sont nombreux et doivent être considérés et pris en charge.

Nous tenons à mettre en évidence que dans le cadre des troubles musculosquelettiques, le consortium ne recommande pas uniquement de l'exercice, mais bien tout une thérapeutique multiple, en fonction du patient, notamment l'utilisation des orthèses pour stabiliser les articulations sans risque d'affaiblissement musculaire si cela permet au patient de bouger plus.

De plus, d'autres troubles associés n'ont pas été abordés : les troubles du sommeil, la fatigue, la dysautonomie, les atteintes ophtalmologiques, dentaires, les troubles cognitifs, le syndrome sec, les paresthésies, la dystonie. Ces autres manifestations systémiques peuvent être plus incapacitantes encore que les symptômes articulaires, entravent souvent la fonctionnalité et la qualité de vie, et doivent toujours être déterminées lors des consultations cliniques, comme il l'est indiqué dans l'article de Malfait :

*These other systemic manifestations may be more debilitating than the joint symptoms, often impair functionality and quality of life, and should always be determined during clinical encounters.*

*Malfait et al., 2017*

De plus, même si ces comorbidités ne font pas partie des critères diagnostiques, la présence de ces manifestations doit faire s'interroger sur un éventuel SEDh :

*While they are not part of the diagnostic criteria, the presence of such systemic manifestations may prompt consideration of hEDS in the differential diagnosis.*

*Malfait et al. (2017)*

### **Dr Hanada KAZKAZ**

*Qui est-elle ? Rhumatologue, elle travaille dans le cadre de l'UCLH (University College London Hospitals). Le département de rhumatologie de l'UCLH est un centre d'excellence britannique pour les soins cliniques, la formation et la recherche.*

Le titre de la présentation est: « Focus on the hypermobile EDS and hypermobility spectrum disorders from the rheumatological point of view and discuss the new criteria ».

Le système de santé au Royaume-Uni ne fonctionne pas de la même façon qu'en France. En effet, aucune étiquette n'est nécessaire pour la prise en charge des soins. A l'UCLH (University College London Hospital), 800 nouveaux cas de SED sont traités par an, 25 à 30 nouveaux

patients par semaine. Sur ceux-ci, seuls 5% sont adressés vers des tests génétiques. En effet, leur diagnostic clinique n'est jamais remis en cause : ils demandent donc des tests génétiques uniquement lorsqu'il y a doute sur le sous-type de SED concerné.

Le centre organise des séjours de 3 semaines avec prise en charge de la douleur, rééducation et gestion des symptômes pour éviter des problèmes sur le long terme.

Dr Kazkaz revient ensuite sur les nouveaux critères diagnostiques de New-York. Elle indique que le score de Beighton, d'un point de vue rhumatologique, n'est pas idéal car il ne concerne pas toutes les articulations, cependant ce test est rapide et facile, donc il est idéal pour les médecins moins expérimentés. La révision des critères était nécessaire car il n'est pas possible de trouver les bons gènes si le spectre d'étude est trop large, si l'on étudie 2 à 3 % de la population, si les critères sont trop inclusifs. Dr Kazkaz présente ensuite la check-list diagnostique de The Ehlers-Danlos Society (cf fin de ce compte-rendu). Elle précise que le critère familial demande à ce que le parent corresponde aux nouveaux critères 2017.

Les patients HSD ne seront pas intégrés dans les études génétiques ultérieures.

Enfin, Dr Kazkaz clôture son intervention en disant que si un patient présente de multiples problèmes variés, il faut penser au tissu conjonctif et que la prise en charge pharmacologique doit être minimale (« qui peut le plus, peut le moins »).

[Analyse : Au Royaume-Uni, seuls 5% des patients sont envoyés pour un test génétique !](#)

### **Dr Rumi PEYNOVSKA**

*Qui est-elle ? Médecin, médecin en neuroscience relatif à la psychiatrie, hypnothérapeute clinique, psychothérapeute EDMR, elle exerce à l'hôpital Charing Cross à Londres (Royaume-Uni).*

Le titre de la présentation est: « The use of clinical hypnosis and cognitive behaviour therapy in the treatment of EDS ».

Dr Peynovska précise qu'elle englobe plusieurs types de thérapies dans le mot « hypnose » : hypnose, méditation, etc. L'hypnose aide la personne à contrôler ses perceptions et ses manifestations psychosomatiques. La personne n'est pas endormie.

La thérapie consiste en 3 à 5 sessions de 60 à 90 minutes, sur 6 à 8 semaines.

L'objectif est de rendre la douleur supportable, de modifier la douleur en sentiment de chaleur supportable, de modifier cette perception de la douleur pour avoir des pensées plus saines.

L'hypnose permet au patient de prendre une part active dans la prise en charge de sa pathologie, cela développe sa confiance en lui car il sera mieux grâce à ses propres actes.

Le thérapeute aide le patient à gérer l'incertitude de la douleur pour accéder à la résilience. Il est important de se focaliser sur le moment présent et non sur le passé ou le futur.

Dr Peynovska insiste sur le fait de maintenir un niveau d'activité important : toujours se rendre en séance de kinésithérapie. Si besoin, se mettre en situation d'hypnose pour faire la séance de kiné. S'il est impossible de se rendre chez le kiné, faire la séance de kiné dans sa tête sous hypnose.

L'entraînement est important : recourir à l'hypnose quotidiennement permet d'en profiter davantage.

### **Dr Jane SIMMONDS**

*Qui est-elle ? Physiothérapeute (équivalent de nos masseurs-kinésithérapeutes), elle est spécialiste de la réadaptation musculosquelettique et de l'exercice. Elle est conseillère médicale auprès de EDS UK et de la HMSA (association des patients atteints du syndrome d'hypermobilité)*

Le titre de la présentation est : « Functional Rehabilitation ».

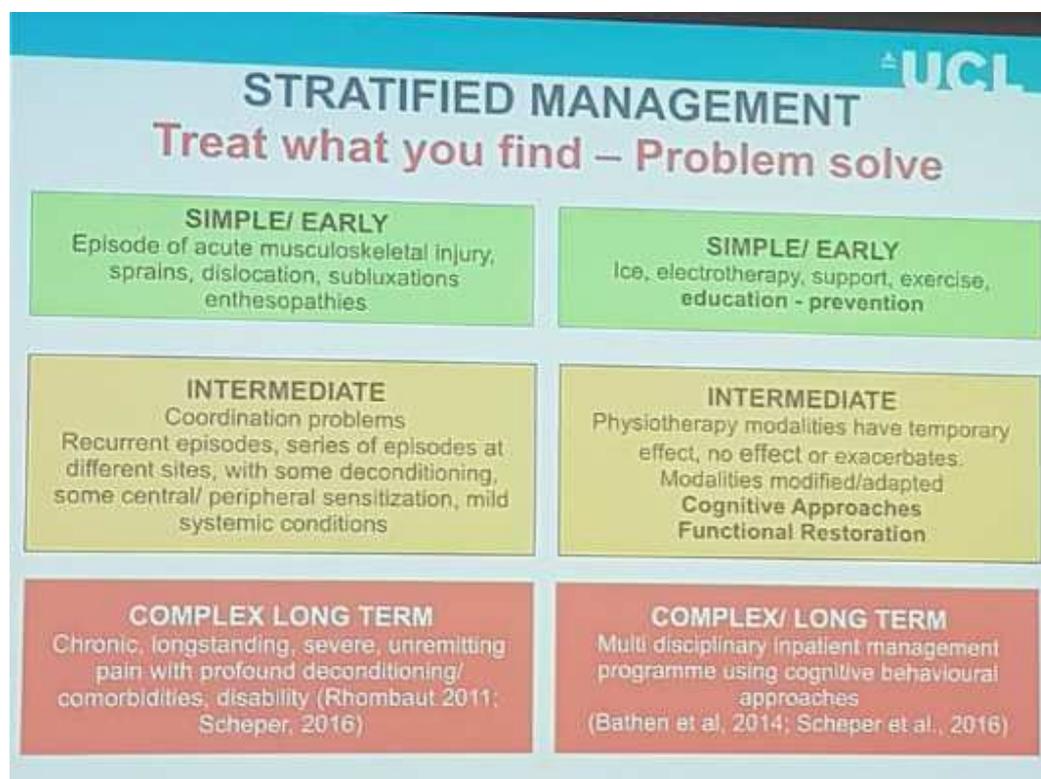
Dr Simmonds note l'importance d'identifier les cas en amont, notamment dans l'enfance, afin de prévenir le déclin futur et d'empêcher un effet domino délétère et en arriver au déconditionnement physique.

La prise en charge est un partenariat soignant/patient. L'objectif est d'éduquer et d'établir des objectifs. Ce sont les exercices physiques qui ont le meilleur résultat prouvé pour le moment. Il est donc important de rester actif : les immobilisations doivent être consciencieuses et réfléchies.

Différentes études ont été effectuées. Il est désormais prouvé qu'il est préférable de s'occuper de la globalité du corps, de ne pas se focaliser sur quelques groupes musculaires uniquement. Combiner la rééducation à la thérapie cognitivo-comportementale a davantage de bénéfices. Lors de la rééducation, il est important de garder en tête la gestion du POTS (hypotension orthostatique).

Les clés de la gestion sont : motiver et autonomiser ; fixer des objectifs ; éduquer ; gérer les douleurs et la fatigue ; protéger les articulations des subluxations et luxations (à l'aide

d'orthèses) ; corriger le mouvement ; exercice +++ ; thérapie manuelle, tens, acupuncture, balnéothérapie ; semelles orthopédiques, psychologie, thérapie occupationnelle.



Analyse : Tout comme le Dr Simmonds, nous partageons l'idée qu'identifier les cas de SEDh (ou HSD) en amont permet de sensibiliser à une prise en charge adaptée et peut empêcher une escalade des symptômes entraînant un handicap ultérieur plus ou moins important. Comment procéder à cette sensibilisation précoce si l'on ne peut plus identifier les cas à risques (HSD) ou les formes frustes de SEDh ?

### Dr Helen COHEN

*Qui est-elle ? Rhumatologue, elle s'intéresse particulièrement à la prise en charge et au traitement de la douleur chronique, notamment aux Syndromes d'Ehlers Danlos, Syndrome d'Hypermobilité articulaire et Syndrome douloureux régional complexe (SDRC). Elle exerce à l'Hôpital Royal National Orthopedic de Stanmore (Royaume-Uni).*

Le titre de la présentation est : « The Dislocation Plan ».

De nombreuses personnes souffrant d'hypermobilité n'auront jamais de subluxations/luxations. Une minorité de patients ont des subluxations/luxations fréquentes.

Dr Cohen nous présente une stratégie de gestion des subluxations/luxations. Tout d'abord il faut comprendre que plus le muscle autour de l'articulation est faible, plus il est tendu et irritable, plus l'instabilité de l'articulation s'aggrave. Selon le Dr Cohen, tout est une question de coordination musculaire : une symbiose entre les muscles est nécessaire pour une articulation normale. Si cette coordination disparaît, l'articulation se déboîtera.

Dans le cadre des SED, il s'agit davantage de subluxations que de luxations. Les articulations se remboîteront facilement s'il n'y a pas trop de spasmes musculaires. Plus on stresse, plus on panique, plus il existera de spasmes musculaires, plus la subluxation/luxation perdurera. Les articulations bruyantes sont normales dans le cadre de l'hypermobilité du SED ; le bruit ne signifie pas luxation.

Il est important de gérer les subluxations/luxations soi-même. La cause étant un manque de coordination des muscles, il faut contrôler ce problème. Dans le cas de l'épaule, la chirurgie ne réglera pas l'instabilité. Pour gérer ces subluxations/luxations, il est nécessaire de les reconnaître et de les traiter rapidement. Nul besoin de manipulations agressives, nul besoin de massages brusques. Il est essentiel de comprendre ce qui provoque la situation et d'éviter les urgences.

- NE PANIQUEZ PAS. C'est douloureux. Ce n'est pas une question de vie ou de mort. Généralement, une subluxation/luxation n'entraîne pas de dommages.

- RESPIREZ NORMALEMENT.

- Prenez vos analgésiques, voire prenez-en de plus puissants.

- Chaleur, oreillers, massages doux

- Distraction, méditation....

Il faut laisser le temps au temps, 1 heure, comme 2 heures, comme 1 jour.... Quand le muscle sera détendu, les techniques habituelles permettront de remettre en place l'articulation.

Les stratégies ultérieures sont identiques à celles des lésions musculosquelettiques : repos - glace – compression et doucement dans les activités.

Ne pas s'immobiliser dans une attelle pendant 2 ou 3 semaines !

Analyse : nous notons qu'il n'est nullement fait mention des troubles proprioceptifs dans les mécanismes entraînant les subluxations/luxations.

## Pr Sylvie FOURNEL-GIGLEUX

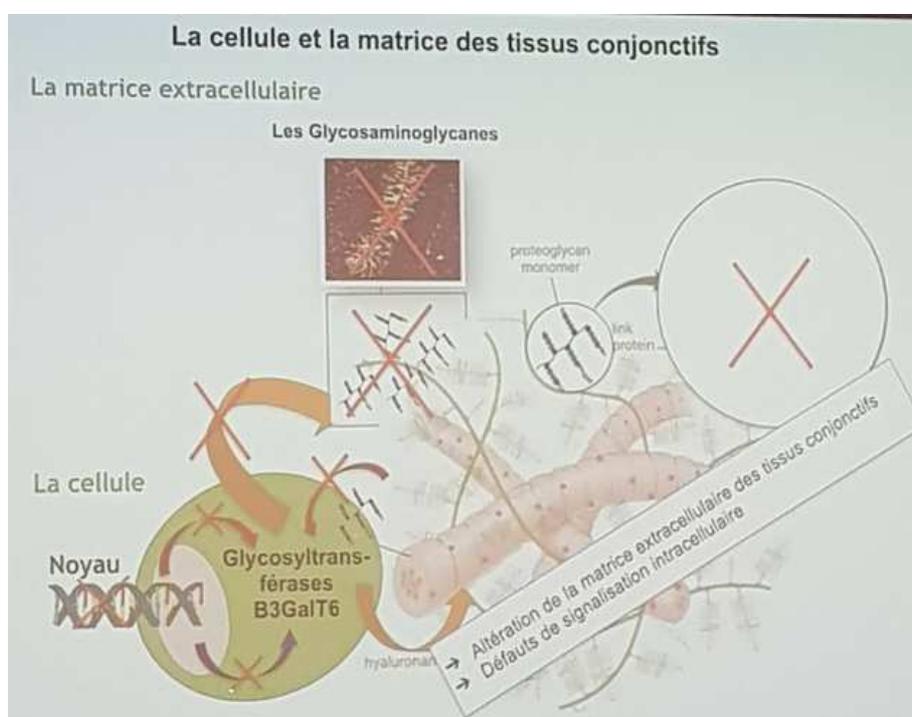
*Qui est-elle ? Docteur en pharmacie et docteur en pharmacologie moléculaire, elle codirige l'équipe MolCelTEG (Ingénierie Moléculaire, Cellulaire, Thérapeutique & Glycosyltransférases) à l'institut de recherche IMoPA du Biopôle de Nancy.*

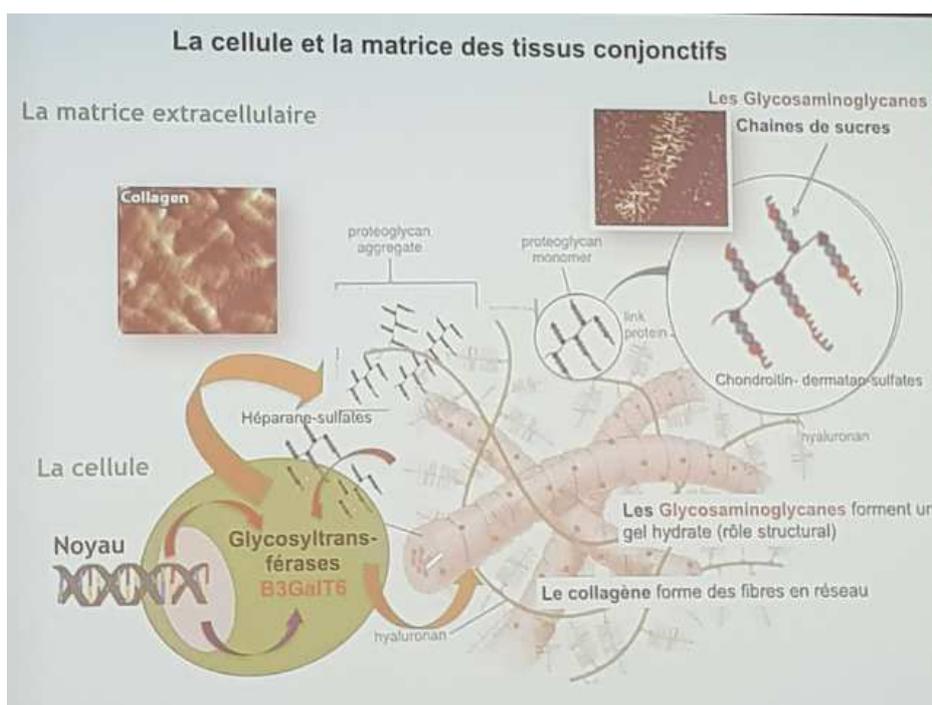
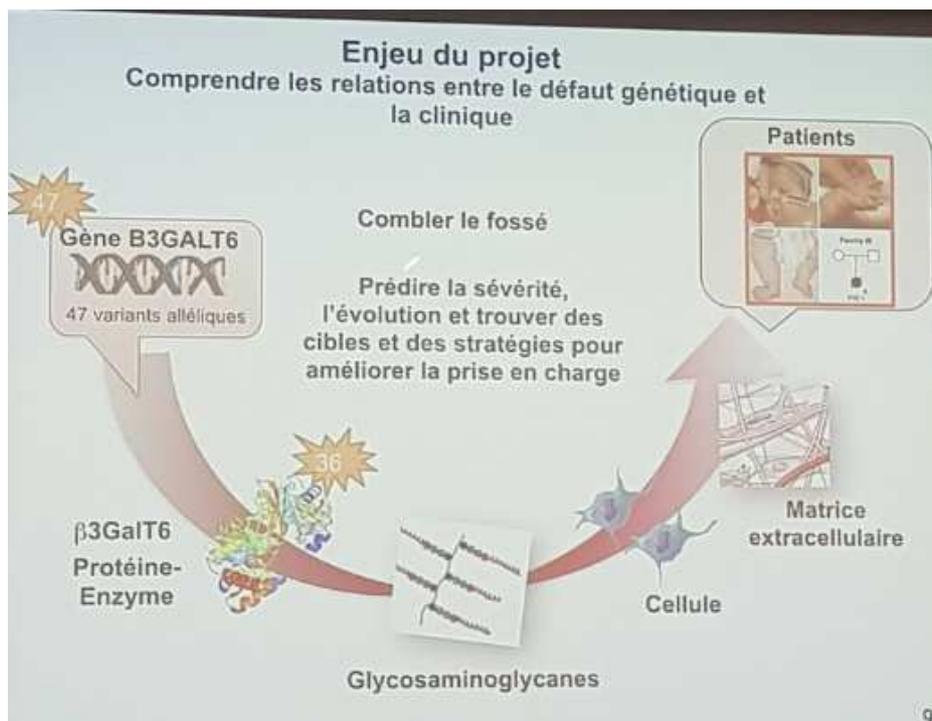
Le titre de la présentation est : « SED – Comprendre - Réparer ».

Pr Fournel-Gigleux présente les avancées de l'équipe de Nancy sur les formes rares des désordres du groupe D, c'est-à-dire les SED dus à des déficits dans la synthèse des glycosaminoglycan (GAG). Cela correspond aux SED classical-like (clEDS), SED myopathique (mEDS), SED spondylodysplastic (spEDS), SED musculocontractural (mcEDS).

Les SED sont principalement dus à des anomalies du collagène ou à des protéines, enzymes, impliqués dans leur assemblage, leur maturation. Il est apparu récemment que certains SED peuvent être liés à des anomalies d'autres constituants de la matrice extra-cellulaire.

L'équipe de Nancy travaille sur les formes spondylodysplasiques, dues à des défauts génétiques qui affectent les enzymes de fabrication des chaînes de sucres, les  $\beta$ 3GalT6 et  $\beta$ 3GalT7.





En cas de déficience génétique, on observe un défaut génétique au niveau du noyau, un ADN qui va donc produire des enzymes glycosyltransférases déficientes. Celles-ci ne vont plus être capables de produire les glycosaminoglycans, soit au sein de la matrice extra-cellulaire, soit au sein de la membrane plasmique. On observe donc 2 grands types de problèmes : d'une part, l'altération des qualités biomécaniques et structurales de la matrice extra-cellulaire (tissus conjonctifs) et d'autre part, des défauts de signalisation intra-cellulaire qui ont probablement un impact important en termes de développement musculosquelettique.

L'enjeu est de comprendre la relation entre les défauts génétiques et la sévérité du type de syndrome. Le travail s'effectue sur les fibroblastes de dermes de patients en culture, à partir de biopsies de peau de patients.

L'organisation du collagène est affectée chez ces patients, cela suggère donc un rôle des GAG dans l'assemblage du collagène. Il y a donc eu analyse des collagènes par spectrométrie de masse : les GAG semblent réellement avoir un rôle direct sur la maturation du collagène et donc sur l'organisation des fibrilles du collagène. Des nombreuses explorations sont nécessaires.

Cela ouvre la perspective de pouvoir agir sur les GAG pour essayer de corriger le défaut du collagène.

**CONCLUSIONS**

**Mieux comprendre les différentes étapes entre génétique et symptômes cliniques**

- L'activité de la  $\beta$ 3GalT6 est supprimée par les mutations homozygotes ou composites
- La synthèse des GAG est réduite mais de moindre manière suggérant des mécanismes alternatifs ou compensatoires
- Les deux types de chaînes de GAGs ne sont pas affectés de la même manière selon des mécanismes qui restent à explorer
- Lien direct entre glycosaminoglycanes et synthèse des collagènes

**NOUVELLES PERSPECTIVES MECANISTIQUES ET DE PRISE EN CHARGE DES SED**

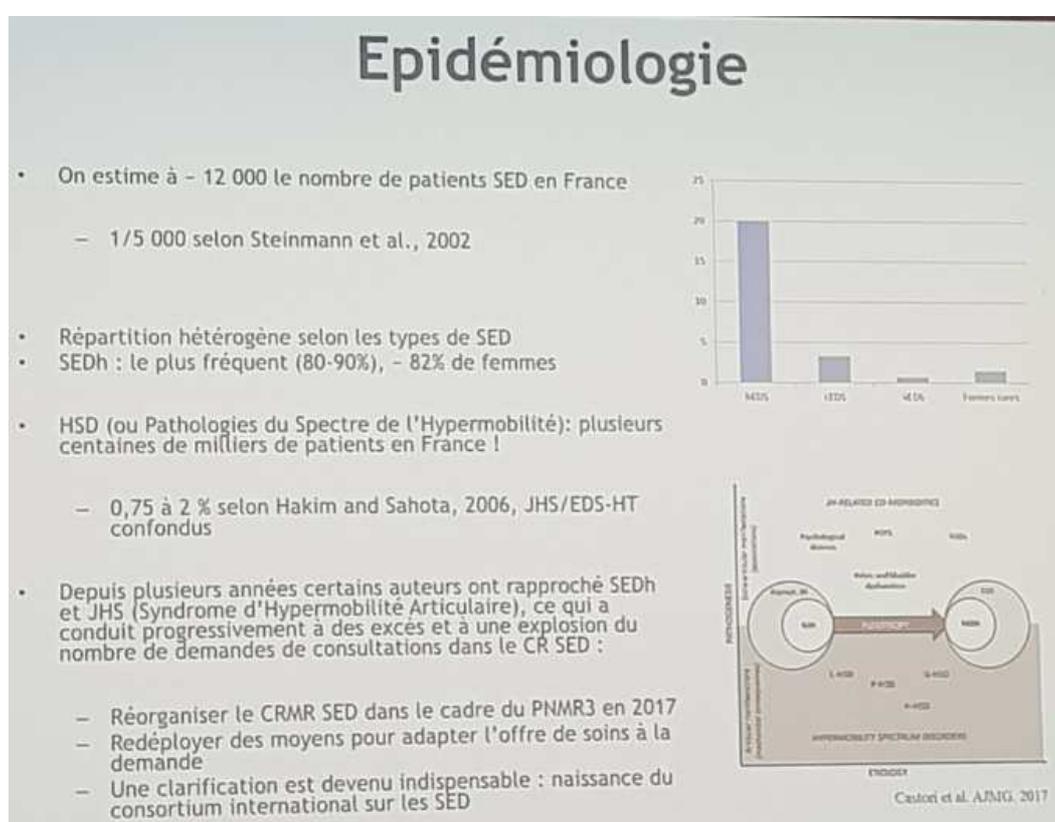
### **Dr Karelle BENISTAN**

*Qui est-elle ? Docteur en médecine, elle a un Diplôme Universitaire (DU) en Prise en Charge de la douleur (2005) et un Diplôme Universitaire en Génétique et dysmorphologie (2012). Elle exerce comme praticien hospitalier à l'hôpital Poincaré (centre de référence de Garches) depuis 2007. Elle a été nommée responsable du centre de référence adulte des SED à Garches.*

Le titre de la présentation est : « Prise en charge des SED en France ».

Dr Benistan rappelle l'organisation des centres de référence et compétence : un centre constitutif à Necker, plutôt pédiatrique, un centre de référence sur les formes adultes à Garches.

La prévalence du SED est de 1/5000, cela donne un chiffre de 12 000 patients SED en France. La répartition est assez hétérogène en fonction du type de SED avec une grande prédominance des SEDh et au sein de ce groupe, beaucoup plus de femmes que d'hommes. En marge des SED, on retrouve la pathologie du spectre de l'hypermobilité qui représente un nombre de patients beaucoup plus conséquent : des centaines de milliers de patients en France (0.75 % à 2 % de HSD en France). Depuis plusieurs années, avec ce rapprochement par certains auteurs de la notion de SEDh et des JHS, cela a progressivement entraîné une explosion du nombre de consultations au niveau du centre de référence et une nécessaire réorganisation sur le territoire nationale, ce qui a pu se faire dans le cadre du PNMR3 (Plan National Maladies Rares) en 2017. L'idée est de redéployer des moyens pour adapter l'offre de soins à la demande. La clarification en termes de définition devenait indispensable, d'où la création du consortium international des SED.



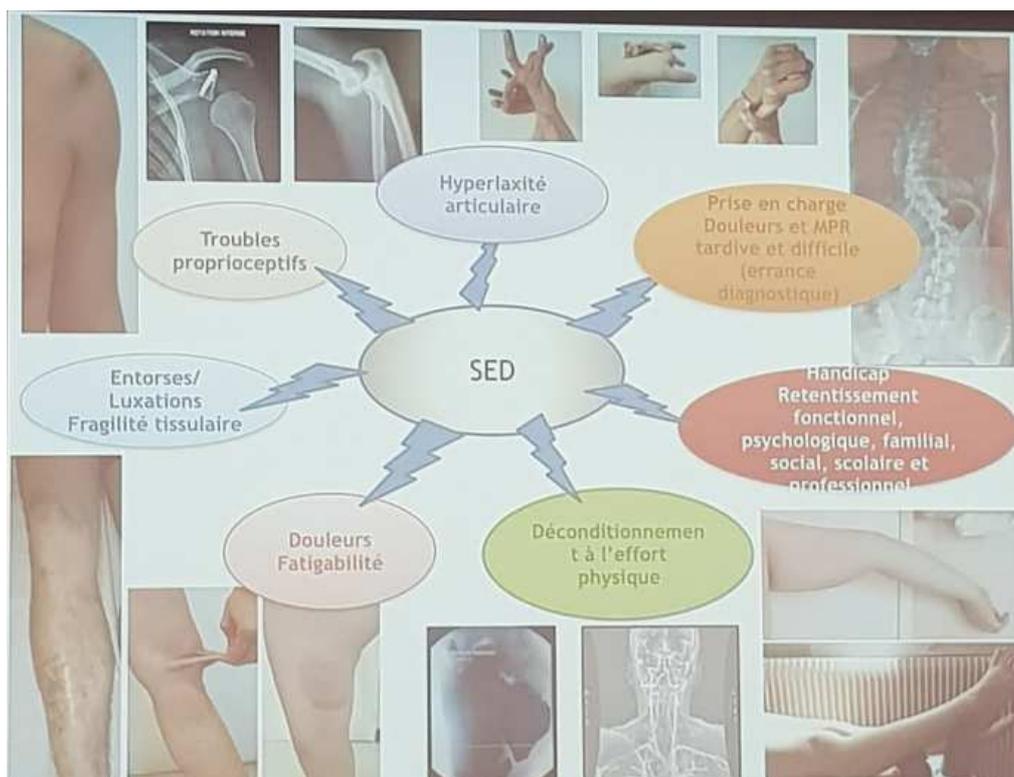
La problématique des SED vient de la difficulté diagnostique en raison de la grande hétérogénéité génétique et de la variabilité phénotypique. La classification de New-York a permis d'apporter des informations très importantes pour les cliniciens avec 13 SED définis avec des critères diagnostiques stricts, précis. Cela permet de définir le périmètre de chaque maladie et de définir des populations homogènes de patients, ce qui est le prérequis à toute recherche clinique ou fondamentale. Pour les SEDh, le diagnostic est uniquement clinique (les gènes restent à découvrir) d'où l'importance de ces critères précis sur lesquels il est important d'insister. Pour les 12 autres types de SED, il est important d'aller au bout de la démarche de confirmation par test génétique.

En marge des SEDh, il y a les troubles du spectre de l'hypermobilité (HSD) avec un degré variable d'hypermobilité articulaire associé à un cortège de signes cliniques qui peuvent être partagés avec le SED. 20 % des patients vus en consultation au centre de référence sont vraiment SEDh, les autres ne remplissant pas les critères. La prise en charge et le suivi des HSD ne relèvent pas de Garches : "cela nous a été rappelé récemment par la direction générale de la santé", les HSD dépendent plutôt des services hospitaliers (centres de la douleur, services de médecine interne, de rhumatologie, d'orthopédie, etc.). Il existe cependant un réel manque de reconnaissance, ces patients se sentent en situation d'abandon médical et semblent échapper aux filières de soins traditionnelles. La direction générale de la santé est sensible à cette question, puisque le centre de référence a fait remonter cette problématique, et elle devrait réunir des sociétés savantes pour résoudre ce problème et donner également accès aux soins à ces patients. Toutes les avancées diagnostiques, les connaissances scientifiques sur les SED, pourront certainement apporter des réponses à ce groupe de patients HSD.

Dr Benistan insiste sur le fait qu'on ne diagnostique pas un SED en une consultation, même si on prend son temps car il faut éliminer d'autres pathologies du tissu conjonctif, ne pas passer à côté d'autres diagnostics, qu'il faut une confrontation de différents avis des spécialistes, que généralement les patients arrivent sans examens objectifs (du type radios, IRM...) et qu'il faut aussi prendre en compte l'évolution des symptômes d'un patient qui permet parfois de reconsidérer un diagnostic (car un HSD peut par la suite évoluer en SEDh, les choses ne sont pas figées).

L'urgence en consultation est de dépister les formes sévères de SED pour anticiper et prévenir les complications. Elle est également de prendre en charge les symptômes et de savoir reconnaître une situation de handicap et contrairement aux idées reçues, cela ne nécessite pas obligatoirement d'avoir un diagnostic précis. L'urgence n'est jamais à poser une étiquette diagnostique à la hâte qui est rarement remise en cause par la suite et qui peut parfois avoir des conséquences désastreuses sur certains patients jeunes sur le plan psychologique ou dans d'autres contextes en orientant faussement des collègues spécialistes (anesthésistes, réanimateurs, chirurgiens...).

Illustration de ce que sont les SED et leur variabilité phénotypique :



Les patients sont dans des situations de douleurs chroniques avec souvent une grande fatigabilité musculaire, un déconditionnement à l'effort physique, un handicap avec grand retentissement dans tous les domaines. Le diagnostic arrive après une longue phase d'errance et une prise en charge de la douleur et en médecine physique souvent tardive et donc souvent difficile pour les collègues.

La première consultation en centre de référence est longue et ne permet pas toujours de poser un diagnostic précis. Souvent les patients ont été peu explorés (examens radiologiques biologiques de base), ce qui fait perdre du temps. La prise en charge nécessite l'intervention de beaucoup de spécialistes et donc un vrai réseau de soins autour du patient. L'obtention du 100% n'est pas systématique, mais en fonction des différentes conclusions des différentes spécialistes et des besoins du patient. La prise en charge en MDPH doit être adaptée à chaque patient. Le patient est adressé ensuite pour une prise en charge de proximité.

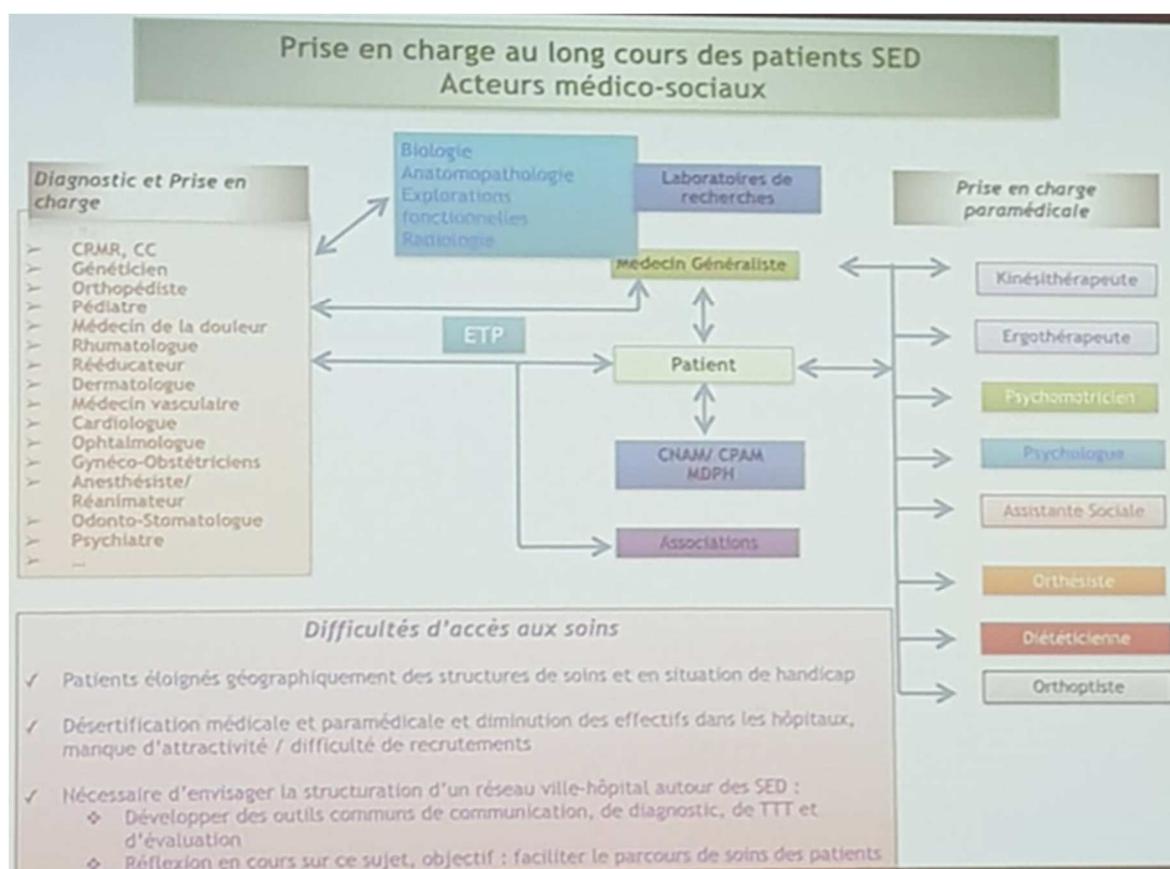
Les centres de référence peuvent servir de recours diagnostique : grossesse, conseil génétique, etc.

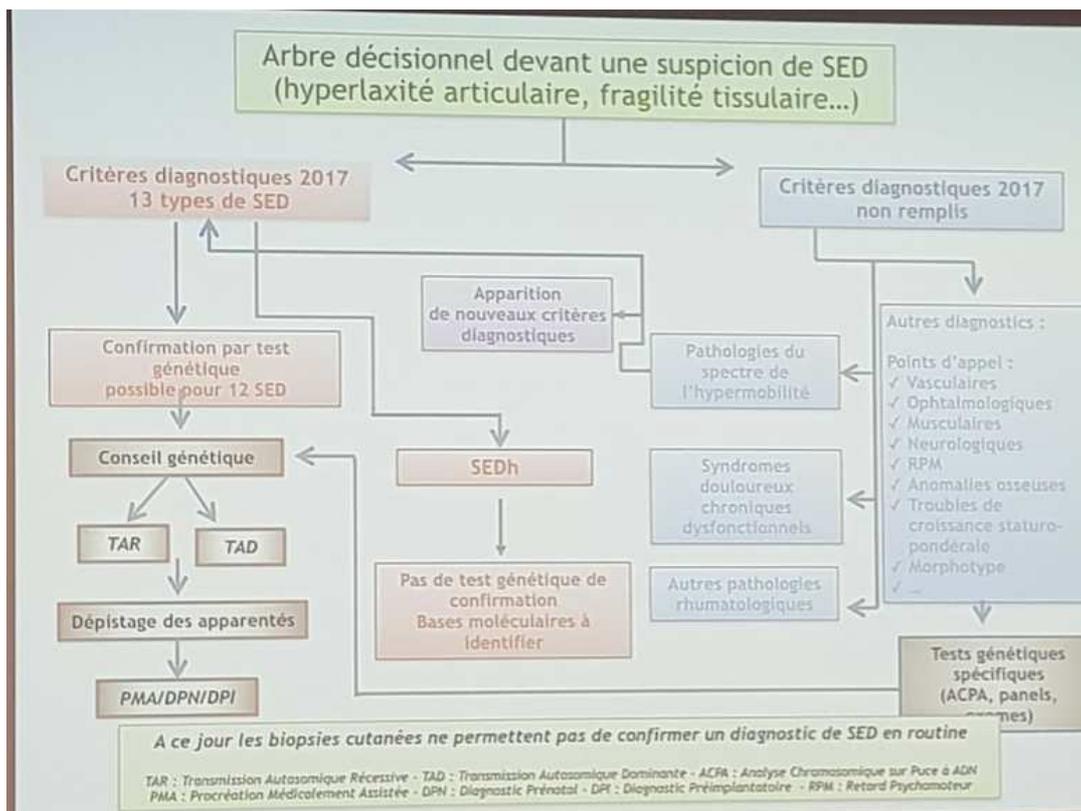
Un certain nombre de maladies génétiques se manifestent aussi par de l'hyperlaxité, une scoliose ou des anomalies cutanées. Il faut donc être vigilant et penser à d'autres pathologies que le SED lorsqu'on observe des anomalies du morphotype, retard des acquisitions, troubles du comportement notamment psychiatriques, autisme, anomalies osseuses, anomalies ophtalmologiques, etc.

Concernant les SED, des tests génétiques ont émergé depuis 2 ans. Ce ne sont pas des tests de routine car ils nécessitent une étroite collaboration entre cliniciens et biologistes, les résultats rendus sont parfois partiels.

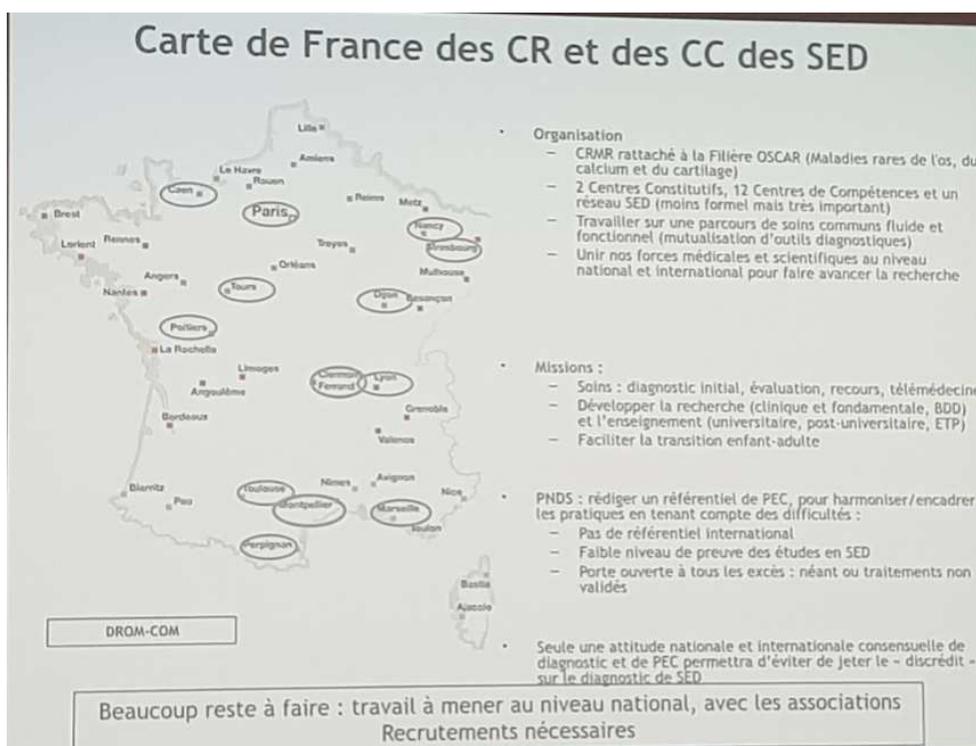
En conclusion, il ne faut pas attendre le résultat du test génétique pour prendre en charge le malade (sauf si chirurgie particulière envisagée et suspicion de SEDv).

La prise en charge au long cours se fait avec de multiples intervenants et chaque personne est importante (voir photo ci-dessous).





Voici la carte des centres de référence et compétence. Le centre de référence national est rattaché à filière OSCAR, coordonnée par le Pr Cornier-Daire. Deux centres constitutifs : un à Garches plutôt adulte et un à Necker plutôt pédiatrique, coordonné par le Docteur Caroline Michot. 12 centres de compétence avec diverses missions.



Les missions d'un centre de référence sont triples : soins, recherche et enseignement, transition enfant-adulte. La première mission est de rédiger un PNDS. Le faible niveau de preuves des études en SED est problématique et a donné une tendance à tous les excès soit ne rien proposer soit proposer des traitements non validés qui peuvent même être dangereux pour certains patients.

Seule une attitude nationale et internationale consensuelle de diagnostic et de prise en charge permettra d'éviter de jeter le « discrédit » sur le diagnostic de SED.

Dr Benistan remercie les médecins ayant accepté d'être responsables de centres de compétence. Elle remercie entre autres l'UNSED, notamment Mme Gisclard pour l'investissement aux côtés du centre de référence, et l'ensemble des associations. L'union des médecins dépend aussi de l'union inter-associative et il est important que tout le monde puisse être représenté. Le Pr Cormier-Daire a été grandement remerciée par Dr Benistan et Mme Gisclard pour "nous avoir sauvés" et avoir intégré le centre de référence dans la filière OSCAR car « personne ne voulait de nous ».

Sont donc présentés comme centres de compétence pour les SED non vasculaires avec leurs responsables : Caen (Dr Alexandra Desdoits – pédiatrique) ; Clermont-Ferrand (Dr Bénédicte Pontier) ; Dijon (Dr Anaïs Arbault) ; Lyon (Dr Jean-Claude Bernard) ; Marseille (Dr Tiffany Busa) ; Montpellier (Dr Marjolaine Williams) ; Nancy (Dr Roland Jaussaud – adultes ; Pr xxx – pédiatrique) ; Paris Trousseau (Dr Pauline Lallemand) ; Perpignan (Dr Michel Enjalbert) ; Poitiers (Pr Françoise Debiais) ; Strasbourg (Dr Elise Schaefer) ; Toulouse (Dr Thomas Edouard) ; Tours (Pr Thierry Odent).

## Remerciements

- L'UNSED
- Les autres associations
- Les malades
- Le Pr Valérie Cormier-Daire
- Le Pr Xavier Jounemaitre (CR des SED vasculaires)
- Le Pr Bertrand Chevallier
- Le réseau SED
- Le Dr Corinne Métya
- L'équipe du Vésinet et de la clinique Edouard Rist
- Le Ministère de la Santé
- L'APHP
- The International Consortium on EDS (EDS Society)
- L'équipe de Garches :
  - Christine Vassale
  - Dr Nadra Gader
  - Dr Christophe Nîch
  - Dr Geoffroy Hourissat
  - Carôline De Percin
  - Louise Malou-Dhaussy
  - Marie-Jeanne Périddy
  - Pr Valéria Martinez
  - Pr François Genet

**Syndromes d'Ehlers-Danlos non vasculaires**  
Sites constitutifs

Paris Becker SED-NV pédiatrique	Dr Caroline Michot
Garches SED-NV adulte	Dr Karolle Benistan

**CRMR SED NV**  
Centres de compétences

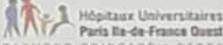
Caen	Dr Alexandra Desdoits (pédiatrique)
Clermont-Ferrand	Dr Bénédicte Pontier
Dijon	Dr Anaïs Arbault
Lyon	Dr Jean-Claude Bernard
Marseille	Dr Tiffany Busa
Montpellier	Dr Marjolaine Williams
Nancy	Dr Roland Jaussaud (adultes) Pr xxx (pédiatrique)
Paris Trousseau	Dr Pauline Lallemand
Perpignan	Dr Michel Enjalbert
Poitiers	Pr Françoise Debiais
Strasbourg	Dr Elise Schaefer
Toulouse	Dr Thomas Edouard
Tours	Pr Thierry Odent



OSCAR  
Où l'on se soigne ensemble



ASSISTANCE  
PUBLIQUE HÔPITAUX  
DE PARIS



Hôpitaux Universitaires  
Paris Ile-de-France Ouest  
RAYMOND FOUCARE - WED  
AMBROISE PARE - STE PÉRIE

### Analyse :

Nous constatons l'absence des orthophonistes dans les intervenants prenant en charge les patients atteints d'un SED alors qu'ils peuvent être essentiels dans la prise en charge de la dysphagie, des troubles de l'articulation temporo-mandibulaire, des troubles cognitifs, des troubles vocaux éventuels.

Nous notons également que 80% des patients consultant au centre de référence ne correspondent pas aux critères de diagnostic de SEDh. Ce chiffre paraît surprenant à côté de ceux avancés par d'autres centres de compétence (voir intervention du Dr Enjalbert). Cela aurait-il un lien avec le point détaillé ci-dessous ?

En effet, nous souhaitons analyser plus précisément certains passages de cette intervention.

#### 1 – La prévalence

Le Dr Benistan donne un chiffre de 12 000 patients SED en France et note de 0.75 % à 2 % de HSD. Nous observons que le Dr Benistan n'utilise pas les chiffres indiqués dans les articles du consortium. Ceux-ci sont certes parfois légèrement contradictoires, mais permettent de montrer l'étendue et la complexité de la question de la prévalence.

En effet, dans « Hypermobilité Ehlers-Danlos Syndrome : clinical description and natural history » (2017), Tinkle et al. indiquent :

*Accurate prevalence estimation studies are still lacking for hEDS. Steinmann et al. [2002] reported a minimum prevalence of 1/5,000 for all types of EDS collectively. As hEDS likely represents 80 – 90% of cases of EDS, the prevalence is presumed not lower than 1/5,000. A much higher prevalence of 7.5/1,000 to 20/1,000 (0.75 – 2%) for “symptomatic” GJH has been proposed, considering that about 10% of individuals with GJH may develop related symptoms in their lifetime.*

*Tinkle et al. (2017)*

Tous les SED représenteraient donc une prévalence de 1/5000. Or le SEDh représente 80 à 90 % des SED, la prévalence ne peut donc être moindre. Une prévalence de 0.75 à 2 % est donnée pour les personnes avec une hypermobilité articulaire généralisée. Il est considéré que 10 % de ces individus avec cette hypermobilité généralisée développeront des symptômes associés au cours de leur vie, c'est-à-dire que jusqu'à 10% de ces personnes pourraient être SEDh.

Si l'on prend la logique de calcul des instances, avec l'hypothèse basse de 0.75 %, il y aurait 7,5 hypermobiles pour 1000 personnes. Les SEDh constitueraient 10% de ces 7,5/1000 soit 0,75/1000, 0,075% de personnes. Si l'on considère l'hypothèse haute de 2 %, cela constituerait 0,2% de hSED. Il y aurait donc entre 50 250 et 134 000 personnes atteintes en FRANCE. Nous

sommes loin des 12 000 SEDh annoncés par le Dr Benistan. Nous remarquons également que ce chiffre, basé sur les chiffres annoncés dans les textes du consortium, est au-delà des 1/2000 nécessaires pour être considéré comme maladie rare, soit pour la France un seuil de 30 000 personnes atteintes.

Nous notons qu'à la fin de ce même article, Tinkle et al. concluent :

*hEDS is a heritable connective tissue disorder without a clear etiology. It is common, representing up to 1 – 3% of the general population.*

*Tinkle et al. (2017)*

Un conflit d'intérêt se pose lorsqu'on demande à un centre de référence pour maladie rare de donner son avis sur la fréquence et la prévalence du SED. Pour ce centre, affirmer que la fréquence dépasse le seuil de rareté signifie que ce centre (et ceux qui en dépendent) n'a pas lieu d'exister. Les acteurs de ces centres ont donc la tendance naturelle à prendre les chiffres les plus favorables à la permanence de leurs activités, voire à ne pas entendre les démonstrations évidentes.

Comme par exemple la démonstration énoncée plus haut. Celle-ci prouve bien que la fréquence retrouvée des diagnostics des SEDh est supérieure et de loin au seuil réservé pour continuer à affirmer que le SEDh est une maladie rare.

## 2 – Le centre de référence

Nous observons que le Dr Benistan dit diagnostiquer les formes sévères de SEDh. Cela signifierait-il que certains patients ont un SEDh moins importants mais qu'ils ressortent du centre de référence sans diagnostic, car pas suffisamment sévère ?

Sur le site de The Ehlers Danlos Society qui est à l'origine du consortium international de New-York, nous pouvons trouver un PDF nommé "Hypermobility Ehlers-Danlos syndrome (hEDS) vs. Hypermobility Spectrum Disorders (HSD) : What's the Différence ?".

Dans ce document, il est écrit en 1ère page :

*If someone was diagnosed with hEDS before the 2017 criteria, there's no cause to seek a new diagnosis unless they decide to participate in new research or need to be reassessed for some other reason.*

Cela signifie qu'en dehors de toute participation à la recherche ou d'un besoin impérieux, il n'y a aucune raison de chercher un nouveau diagnostic selon les nouveaux critères de New-York.

Est-ce respecté par le centre de référence ? Les diagnostics effectués là-bas sont à visée de recherche génétique. Donc ceux qui ne passeraient pas par le centre de référence pourraient garder leur diagnostic et bénéficier des soins appropriés. Ceux qui consultent au centre de référence ont droit à un nouveau diagnostic, parfois une remise en cause du diagnostic effectué dans le même service quelques mois ou années auparavant. S'ils ne correspondent pas aux nouveaux critères, ils sont donc étiquetés HSD. Ces personnes ont-elles accès aux mêmes soins que les SEDh ? Les vêtements compressifs qui les soulageaient peut-être, seront-ils encore pris en charge ? Le remboursement dérogatoire est-il aussi prévu pour les HSD ?

Nous ne pouvons pas poser la question, cependant nous notons bien que la DGS a rappelé au centre de référence que les HSD ne les concernaient pas puisque non rares....

### 3 - Le PNDS

Le Professeur Valérie Cormier-Daire, responsable du centre de référence de Necker (pôle enfants) est venue le temps de l'intervention du Dr Benistan et s'est éclipsée ensuite. Nous n'avons pas pu l'intercepter pour lui demander quand auraient lieu ces fameuses concertations sur le PNDS. Nous rappelons que ces concertations doivent, selon les règles d'élaboration du PNDS publiées par la HAS, impliquer :

- des professionnels de santé (médicaux et paramédicaux) intervenant dans la prise en charge des patients atteints, ce qui implique d'inclure des membres de centres de référence et compétence et tout autre professionnel, libéral ou hospitalier ; au besoin les conseils nationaux professionnels concernés ; consultation/participation d'experts européens ou internationaux ; avis d'un médecin généraliste et/ou pédiatre de ville ;
- d'autres professionnels intervenant habituellement (par exemple psychologue, orthophoniste),
- des représentants d'associations de patients ou d'usagers.

Nous rappelons que « les participants doivent être aussi représentatifs que possible de l'ensemble du territoire national ».

Nous souhaitons mettre en lumière le fait que ni le GERSED, ni les autres associations de patients, autre que l'UNSED, n'ont à l'heure actuelle été contactés dans le cadre de l'élaboration de ce PNDS, malgré les demandes répétées auprès des organismes responsables.

### **LIENS IMPORTANTS :**

[https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1342513/guide-methodologique-pnds](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1342513/guide-methodologique-pnds)

[https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_679276/fr/referentiel-d-evaluation-des-centres-de-maladies-rares-septembre-2014](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_679276/fr/referentiel-d-evaluation-des-centres-de-maladies-rares-septembre-2014)

## RAPPELS :

Un Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) doit assurer l'ensemble des 5 missions des centres de référence, rappelées dans l'instruction ministérielle en date du 11 janvier 2016 :

« Les missions des CRMR sont au nombre de 5 et doivent toutes être remplies par chaque CRMR. »

1 - Mission de coordination : « Il intègre les associations de malades dans les activités du centre et les associe à la définition de ses objectifs. ».

Seule une association est consultée à l'heure actuelle !

2- Mission d'expertise : « l'organisation de réunions de synthèse ou de concertation pluridisciplinaires (RCP), l'élaboration et la diffusion de recommandations et de protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) »

Garches est centre de référence depuis 14 ans et nous n'avons toujours pas de PNDS !

3 – Mission de recours : « le CRMR assure une prise en charge pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle diagnostique, thérapeutique et de suivi ».

Or aucune prise en charge autre que diagnostique, après des délais d'attente inqualifiables (plus de 2 ans !).

4 – Mission de recherche : « Le CRMR promeut, anime ou participe à la recherche translationnelle, clinique, ou organisationnelle. Les publications réalisées traduisent cette activité régulière du CRMR et contribuent à la reconnaissance de son expert ».

Où sont ces publications ??? Toutes émanent de l'international ou du GERSED.

5 – Mission d'enseignement et de formation : « Le CRMR promeut, anime ou participe à des enseignements universitaires, postuniversitaires et extra-universitaires dans le domaine de la maladie rare ou du groupe de maladies rares concernés ».

Où est donc cette formation ? La seule délivrée est celle du professeur Hamonet ou celle des médecins du Gersed lors de colloques ou conférences.

En conclusion : aucune des missions n'est respectée or le centre de référence de Garches vient d'être nommé à nouveau centre constitutif pour 5 ans !

Nous tenons à rappeler également que :

« Les centres de compétences maladies rares (CCMR) ont vocation à assurer la prise en charge et le suivi des patients au plus proche de leur domicile. Les CRMR, qui sont des centres de recours, n'ont en effet pas vocation à prendre en charge toutes les personnes atteintes de maladies rares ».

### **Dr Corinne METAY**

*Qui est-elle ? Docteur en biologie, praticien hospitalier, elle exerce dans le Centre de Génétique Moléculaire et Chromosomique du groupe hospitalier de la Pitié Salpêtrière.*

Le titre de la présentation est : « Panels de gènes ciblés : les résultats de la cohorte après 2 ans de recul ».

Courant 2015, dans le cadre d'un consortium, un panel de séquençage haut débit a été élaboré impliquant des gènes associés à une hyperlaxité. Il a été décidé d'associer dans ce panel des gènes associés à certains types de SED présentant une hyperlaxité articulaire plus ou moins associée à une atteinte musculaire, plus ou moins avec des signes cutanés de type hyper-élasticité, cicatrices hypertrophiques et chéloïdes.

**Technique**

Capture ciblée à façon SeqCap EZ Choice (Roche-Nimblegen) :

- Exons codants et régions introniques flanquantes (20pb)
- Séquençage sur MiSeq (Illumina)
- Données Fastq démultiplexées, alignées sur le génome de référence puis annotées par la société Genodiag © : obtention de fichiers de variants annotés et CNVs
- Fichiers .bam issus de MiSeq reporter alignés sur Alamut

**Interprétation:**

- Fréquence allélique <1% (GnomAD)
- Outils de prédiction bioinformatique (Alamut/Polyphen, SIFT, align GVGD, CADD)
- Présence dans les bases de données de patients : Clinvar, HGMD Pro, LOVD

Une dizaine de variants par patient sont à interpréter, en fonction de la nature et de la localisation des variants (glycines de la triple hélice, variant faux-sens...), des données familiales (transmission récessive ou dominante), des éléments cliniques (hyperlaxité...), des

informations paracliniques (IRM musculaire...). L'interprétation de ces variants se poursuit lors de réunions de concertation pluridisciplinaire.

Les patients ont été adressés dès 2015, suivant les critères de Villefranche. Il y a actuellement relecture des dossiers avec les critères de New-York. 124 résultats ont pu être traités.

**Interprétation des variants issus du panel de gènes ciblés**

**Cas sporadiques**

52 patients :

- ❖ 42 patients SED hypermobile :
  - 6 (14%) avec variant potentiellement corrélé au phénotype : COL1A1, COL3A1, COL5A2, TNXB, COL12A1, COL6A1, COL6A3  
Faux-sens en majorité (+ 1 seul variant d'épissage)  
37% de COL6, pas de Gly dans TH
  - 1 (2%) avec variant de signification inconnue
  - 35 (83%) sans variant corrélé au phénotype
- ❖ 6 patients SED classique :
  - 5 avec variant potentiellement corrélé au phénotype : COL5A1, COL5A2 (dont une Gly dans TH), COL5A3, COL6A3  
Faux-sens en majorité (+ 1 seul variant d'épissage)
  - 1 cas sans variant corrélé au phénotype
- ❖ 4 patients SED cyphoscoliotique :
  - 1 avec variant potentiellement corrélé au phénotype : COL5A2 CNV/dup
  - 3 sans variant corrélé au phénotype

**Cas familiaux**

72 patients :

- ❖ 65 patients SED hypermobile :
  - 15 (23%) avec variant potentiellement corrélé au phénotype : COL1A1, COL1A2 (dont une Gly dans TH), COL3A1, COL5A1, COL5A2, COL5A3, COL6A1, COL6A2, COL6A3  
10 faux-sens + 1 STOP + 2 variants d'épissage + 2 frameshift  
TNXB : 4 variants nuls  
23,5% de COL6, pas de Gly dans TH
  - 1 (2%) avec variant de signification inconnue
  - 49 (75%) cas sans variant corrélé au phénotype
- ❖ 6 patients SED classique :
  - 4 avec variant potentiellement corrélé au phénotype : COL5A1 (dont 1 Gly dans TH, 1 STOP dans TH, 1 frameshift), TNXB, COL6A3
  - 1 avec variant de signification inconnue
  - 1 cas sans variant corrélé au phénotype
- ❖ 1 patient SED cyphoscoliotique :
  - avec variant potentiellement corrélé au phénotype : FKBP14 (AR, 2 frameshift)

En conclusion, on retrouve en majorité des patients SEDh.

En ce qui concerne les cas familiaux, le pourcentage de variants est potentiellement corrélés au phénotype plus élevé que dans les cas sporadiques (23 % vs 14 %). On observe une part plus importante de variants d'épissage, STOP, frameshift.

Pour la majorité des variants trouvés, l'interprétation est encore en cours.

Au vu de ce bilan, il semble d'intérêt de poursuivre le recrutement des formes familiales de SED ; de réévaluer la clinique et les éléments paracliniques de patients présentant une mutation afin d'identifier des caractéristiques cliniques propres aux différents syndromes ; d'impliquer de nouveaux gènes, avec un projet d'exome, pour tenter de trouver d'autres gènes impliqués dans ces syndromes.

### **Pr Bertrand DUSSOL**

*Qui est-il ? Néphrologue, clinicien de centre expert.*

Le titre de la présentation est : « Les Sed et les infections urinaires ».

La présentation du Pr Dussol est à destination des patients.

Dans l'appareil urinaire et dans les reins se trouve beaucoup de collagène. Le système est donc logiquement affecté au cours des SED, soit en raison de conséquences anatomiques (dilatation et diverticules) soit en raison de conséquences fonctionnelles liée à l'anomalie anatomique ou à un défaut d'innervation au niveau de la vessie ou du sphincter de l'uretère.

La fréquence de l'atteinte de l'appareil urinaire n'est pas réellement connue, les données n'étant pas fiables. Les signes observés sont notamment de la dysurie, de l'incontinence, la perte de sensation d'envie d'uriner. Une étude de 2017 rapporte 24 % d'incontinence chez des malades à l'âge de 11 ans (Rheumatology 2017 ; 56 : 203-2083). Souvent lorsqu'il y a des signes d'atteinte de l'appareil urinaire, il y a également des signes d'atteinte dans tous les autres organes, ce sont donc des patients sévères avec problèmes articulaires importants, fatigue, troubles digestifs, hypotension artérielle orthostatique, etc.

On note l'absence d'insuffisance rénale chronique dans les SED ainsi que le peu de lésions de l'uretère. Les kystes rénaux n'ont pas de relation avec les SED, ils ne sont pas plus nombreux que dans la population générale. Les atteintes de l'appareil urinaire sont fonctionnelles. Elles sont dues au fait que le système nerveux ne fonctionne pas bien. Cela peut amener deux types d'anomalies :

- la vessie « paresseuse » : vessie hypotonique qui n'arrive plus à se contracter, cela favorise donc la pullulation des microbes et favorise les infections urinaires. La vessie « paresseuse » ne donne pas de symptômes graves en soi mais gênants au quotidien : absence d'envie d'uriner ; dysurie (difficultés à uriner) ; rarement, dans les formes sévères, urgenturie et incontinence urinaire. Cela a pour conséquence, comme dit précédemment, des infections urinaires, mais aussi des calculs vésicaux liés aux infections. Il existe peu de traitement dans le cadre de la

vessie paresseuse : certains parlent de rééducation vésicale ; dans les formes sévères, il est nécessaire de procéder à des auto-sondages plusieurs fois par jour.

- la vessie « hyperactive » : vessie hypertonique qui se contracte trop facilement. La vessie « hyperactive » se manifeste par une pollakurie (envie d'uriner fréquemment le jour) et de la nycturie (la nuit), l'urgenterie (envie brutale avec difficultés à se retenir) et l'incontinence urinaire. Il existe quelques traitements : une rééducation proprioceptive périnéo-sphinctérienne et des traitements modérateurs de la contraction de la vessie (oxybutynine = Ditropan®).

La fréquence des infections urinaires est augmentée dans les SED. On ne fait généralement pas d'examen radio en population générale, faut-il en faire dans les SED ? Les germes en cause viennent du tube digestif (escherichia coli, staphylocoques, enterocoques...). Il existe des facteurs de risque : la vessie « paresseuse » des SED, un prolapsus génital, les rapports sexuels.

Les traitements des infections urinaires dans les SED sont quasi similaires aux traitements traditionnels à part peut-être une prolongation de l'antibiothérapie. Dans la population générale, la cure antibiotique est minute ou de 3 jours lors d'une cystite, de 7 à 10 jours en cas de pyélonéphrites. En cas d'infection chez un malade avec un SED, le traitement antibiotique sera prolongé jusqu'à 7 jours pour une cystite. En cas d'infections récidivantes (plus de 6 cystites par an ou plus de 3 pyélonéphrites par an), un traitement préventif – antibioprophylaxie - peut être proposé.

Les mesures préventives habituelles ont cours également dans le Sed (voir image ci-dessous)

**Petits moyens pour prévenir les infections urinaires**

- Education mictionnelle ++++++ :
  - boissons abondantes et mictions fréquentes
  - miction post coïtale
  - Pas toujours facile avec une vessie «paresseuse» de SED
- Jus de canneberge (???????)
- Recherche de foyers infectieux gynéco/prolapsus
- Mesures d'hygiène : sens de l'essuyage, vêtements amples, toilette périnéale
- Traitement de la constipation
- Chez la femme ménopausée : application locale d'oestrogènes

Attention aux médicaments ! Le système urinaire est innervé par le système nerveux autonome (sympathique et parasympathique). Certains médicaments vont perturber l'activité du système nerveux autonome : la vessie ne pourra plus se contracter de façon correcte.

Attention aux médicaments!!!

- Sympathomimétiques :
  - peu de médicaments
  - Toxiques : cocaïne, amphétamines
- Parasympatholytiques = atropiniques
  - antalgiques : Acupan<sup>®</sup>
  - antispasmodiques : Spasfon<sup>®</sup>, Debridat<sup>®</sup>, Dicetel<sup>®</sup>, Duspatalin<sup>®</sup>, Viscéralgine<sup>®</sup>, Librax<sup>®</sup> etc...
  - bronchodilatateurs : Atrovent<sup>®</sup>, Spiriva<sup>®</sup> etc...
  - antihistaminiques H1 (allergie et toux) : Zyrtec<sup>®</sup>, Telfast<sup>®</sup>, Clarytine<sup>®</sup>, Théralène<sup>®</sup>, Phénergan<sup>®</sup> etc...
  - anti-vomitifs : Primpéran<sup>®</sup>, Motilium<sup>®</sup>, Vogalène<sup>®</sup> etc...
  - neuroleptiques
  - antidépresseurs imipraminiques : Anafranil<sup>®</sup>, Tofranil<sup>®</sup> etc...
  - collyres atropiniques
- Autres : morphine et dérivés

En conclusion, l'appareil urinaire est « rarement » touché dans les SED, les lésions anatomiques sont rares, les troubles fonctionnels sont fréquents mais mineurs. Il ne faut pas hésiter à consulter un urologue ou un néphrologue. Il existe des traitements efficaces tant curatifs que préventifs.

### **Dr Michel ENJALBERT**

*Qui est-il ? Médecin spécialiste de médecine physique et de réadaptation, rhumatologue, médecin coordinateur du centre de compétence SED non vasculaire de Perpignan. Il exerce au centre Bouffard-Vercelli à Cerbère et au centre hospitalier de Perpignan.*

Le titre de la présentation est : « Les SED, du diagnostic à la réadaptation ».

Dans le SED, il existe des points plutôt communs/courants (hypermobilité articulaire, douleurs, histoire familiale que l'on retrouve ou pas), un problème de diagnostic différentiel parce que certaines maladies ont des symptômes identiques, et un souci de troubles associés multiples qui n'ont pas tous la même spécificité. Cela complique le diagnostic.

Le versant médecine de réadaptation repose sur la CIF (Classification Internationale du Fonctionnement). Il existe 3 niveaux de problématique : les fonctions organiques et les structures anatomiques susceptibles de déficience ; les activités de la personne susceptibles de limitation ; la participation à la vie sociale et socio-professionnelle qui est susceptible de restrictions. Deux autres facteurs entrent en ligne de compte : les facteurs personnels et les facteurs environnementaux. Il y a donc intérêt d'un diagnostic préalable, même incomplet, même si pas toujours facile à assurer. Un SED ne se traite pas comme une Spondylarthrite Ankylosante (SPA) ou un lupus érythémateux disséminé, même avec des symptômes communs.

A ces 3 niveaux de problématique, on associe 3 niveaux de prise en charge : la rééducation (pour les déficiences) ; la réadaptation (pour les limitations d'activité) ; la réinsertion (pour les restrictions de participation).

Pour le diagnostic du SEDh, la spécificité des critères retenus est importante. Le centre de compétence de perpignan, après 1 an, constate qu'entre 40 à 50 % des diagnostics ne peuvent pas être portés si l'on se sert des nouveaux critères. La banalité de certains symptômes ne permet pas, même s'ils existent, de les retenir comme critères de diagnostic, parce qu'il y aura erreur une fois sur deux.

Le traitement médical est essentiellement symptomatique. Avant de prescrire un traitement, bien étudier le rapport bénéfice/risque et le niveau de preuve.

## LE TRAITEMENT MEDICAL



- **Etiologique ?**
- **Symptomatique +++**
- **Le rapport bénéfice / risque :**
  - Efficacité : effet thérapeutiques prouvés
  - Innocuité : effets adverses acceptables
  - Effets placebo / nocebo
- **La médecine fondée sur la preuve : niveau de preuve**
- **Les aspects réglementaires :**
  - Autorisation de Mise sur le Marché
  - Remboursement
- **La pharmacovigilance**

Chaque patient est unique, chaque cas est différent, les prescriptions ne peuvent être systématiques. Dr Enjalbert prend l'exemple du baclofène, myorelaxant, qui peut être prescrit dans le cadre de contractures musculaires, mais qui peut aggraver l'hypermobilité articulaire. La prescription de traitements hors AMM parfois n'est pas gênante si l'on est sûr qu'il a fait la preuve de son innocuité et de son efficacité. Des essais cliniques sérieux doivent être menés et suivis dans le temps.

Dans les SED, la douleur peut être algogène (excès de nociception), neurogène, psychogène, et a des dimensions physiques, psychiques et socioprofessionnelles. Le traitement de la douleur se base sur des antalgiques de niveau 1, 2 et 3 mais également sur une approche plus physiopathologique (AINS, antiépileptiques, psychotropes...), auxquels on ajoute les approches non médicamenteuses (massage, physiothérapie et psychothérapie, relaxation, sophrologie...).

En ce qui concerne l'instabilité articulaire, qui va de l'hypermobilité à la luxation, il n'y a pas de traitement médicamenteux. Le traitement physique passe par la kinésithérapie toujours douce, la balnéothérapie, les Activités Physiques Adaptées (APA), l'ergothérapie et surtout l'appareillage (vêtements compressifs, orthèses, aides techniques) et chirurgie avec grande prudence en raison de résultats médiocres, voire délétères. Les patients avec un SED souffrent très fréquemment de troubles proprioceptifs, nécessitant une attention particulière.

## LA REEDUCATION



- **Traitement des déficiences**
- **Des techniques variées :**
  - Le massage
  - La physiothérapie : température, ondes électromagnétiques, électricité...
  - La balnéothérapie
  - La kinésithérapie, L'ergothérapie...
  - L'appareillage : orthèses
- **Des indications à codifier :**
  - L'approche antalgique
  - La prise en compte de l'instabilité
  - La reprogrammation sensori-motrice
  - Les cas particuliers : réentraînement à l'effort, rééducation respiratoire, digestive, urinaire, neuropsychologique.

Dr Enjalbert souligne des cas particuliers. Il indique que la fiabilité de l'oxygénothérapie n'est pas prouvée : il n'est pas sûr qu'elle soit efficace chez tous ; elle a des effets antalgiques et euphorisants mais il est important d'avoir des études cliniques pour indiquer quand elle est utile ou non. Il en est de même pour les vêtements compressifs, Dr Enjalbert indique d'ailleurs travailler sur une étude sur les vêtements compressifs avec le Dr Benistan.

La réadaptation nécessite des aides techniques dont le fauteuil roulant électrique. Les médecins-conseils doivent comprendre les indications du fauteuil, hors tétraplégies.

## LA READAPTATION



- **Traitement des limitations d'activité (incapacités)**
- **Des aides :**
  - Techniques : déplacement (FR), toilette, habillage, alimentation, sphincters...
  - Humaines : les aidants
  - Animalières : chiens d'assistance
- **Des indications à codifier :**
  - L'évaluation des limitations d'activité
  - Les activités de la vie quotidienne
  - Les déplacements : FR, automobile, transports en commun...
  - Les fonctions végétatives.
  - Les activités de loisirs
  - Les activités professionnelles...

## LA REINSERTION



- **Traitement des restrictions de participation (désavantages)**
- **Des moyens variés :**
  - Actions sur la personne
  - Actions sur l'environnement
- **Prise en compte des facteurs :**
  - Personnels
  - Environnementaux
- **La notion de réparation :**
  - Aides techniques, humaines...
  - Prise en charge financière : assurance-maladie, département (MDPH, APA)
  - Le cas particulier du travail
  - La réparation juridique ?

Le Dr Enjalbert rappelle que la Caisse Primaire (CPAM) est un organisme indépendant et qu'elle est libre de ses décisions tant qu'elle n'a pas une notification expresse de la CNAM.

## LES URGENCES



- Assurer un diagnostic de probabilité sinon de certitude
- Structurer la prise en charge autour d'un protocole de soins
- Et d'un réseau de compétences
- Mener les études cliniques nécessaires à la validation des traitements, médicamenteux, mais aussi physiques, chirurgicaux...
- Mener la recherche fondamentale.
- Assurer l'accompagnement des malades mais aussi des aidants.
- Tout au long de la vie

### Analyse :

Dr Enjalbert annonce qu'il travaille avec le Dr Benistan sur une étude sur le bénéfice des vêtements compressifs. Nous ne comprenons pas pourquoi cette étude, étant donné qu'une étude VETCOSED est en cours depuis 2016 et qu'une autre étude NOVASED débute son inclusion. Pourquoi les forces de recherche ne sont-elles pas réparties sur les différents domaines où les soignants ont besoin de niveau de preuve autre ? Comme le dit le Dr Enjalbert, les traitements médicamenteux manquent de niveau de preuve (baclofène cité ce jour...). Pourquoi ne pas travailler sur une étude en ce sens ? ou sur l'oxygénothérapie ?

Dr Enjalbert mentionne que, grâce aux nouveaux critères de New-York, moins inclusifs, 40 à 50 % des patients qui auraient reçu le diagnostic de SEDh dans son service ne le reçoivent plus. Que deviennent ces patients ? Le centre de référence n'est pas concerné, d'après la direction générale de la santé, donc les centres de compétence non plus. Que deviennent ces patients ? Les HSD sont-ils mieux connus que les SEDh ? Ont-ils des traitements différents ?

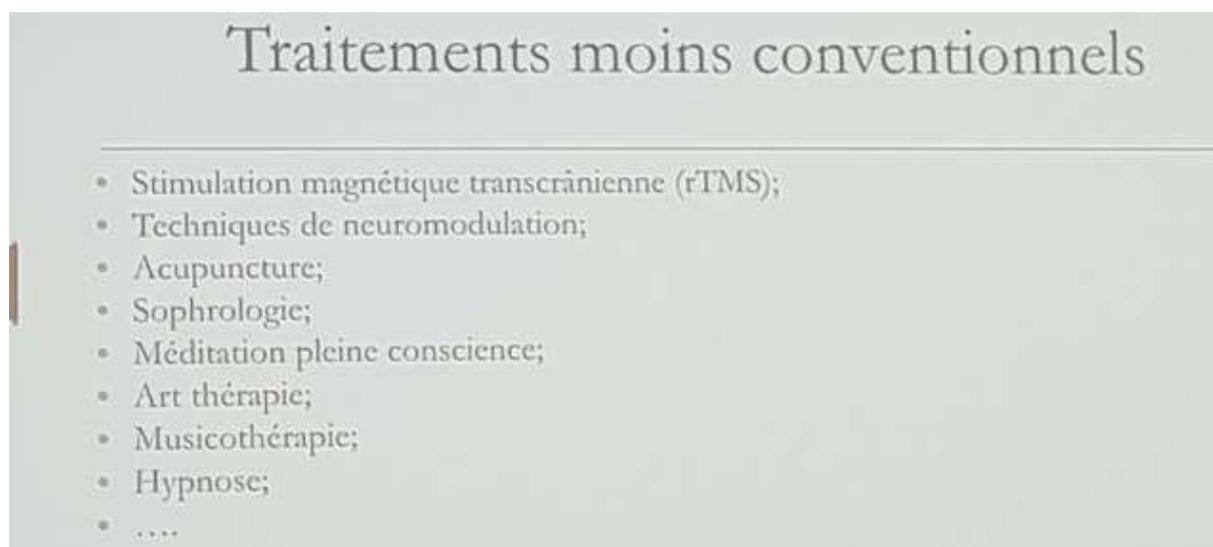
Nous notons d'ailleurs que dans le service du Dr Enjalbert, 40 à 50% des patients, supposés SEDh auparavant, ne rentrent pas dans les critères du SEDh, alors qu'au centre de référence de Garches il s'agit de 80 % (voir intervention du Dr Benistan). Comment expliquer cette différence alors que les critères sont stricts ?

## Dr Gilles MAZALTARINE

*Qui est-il ? Médecin spécialiste de Médecine Physique et de Réadaptation, spécialiste de la douleur, il exerce au sein du CETD de la clinique Brétéché à Nantes.*

Le titre de la présentation est : « Les SED, la douleur et l'hypnose ».

En dehors des traitements conventionnels, il existe des traitements autres.



La stimulation magnétique transcrânienne est un outil intéressant car non invasif, avec de bons niveaux de preuve, avec quelques effets latéraux peu nombreux. Les résultats sont très intéressants sur les patients SED à la clinique Brétéché. Il est nécessaire d'avoir des séances d'entretien si les 10 premières séances ont bien fonctionné.

Les techniques de neuromodulation peuvent paraître relativement invasives mais sont intéressantes, notamment pour les patients avec des problématiques radiculaires compliquées (névralgies cervico-brachiales, sciatiques ou arthrodèses précédentes...).

L'hypnose est un outil simple et utile. Ses intérêts fondamentaux est son innocuité et l'intervention active du patient. Apprendre à utiliser ses ressources est important pour le patient. L'état hypnotique est un état de conscience parfaitement naturel. L'hypnose est un gain de contrôle.

## Hypnose et douleur

- Quel rationnel d'action ?
  - Au minimum, confirmation de la réalité de l'état hypnotique : au PET scan, augmentation du débit sanguin cérébral dans le cortex cingulaire antérieur et dans la zone occipitale, diminution dans le tegmentum du TC. Inhibition du réflexe nociceptif RIII par des suggestions verbales lors de stimulations douloureuses expérimentales (renforcement possible des contrôles inhibiteurs descendants)

Les indications de l'hypnose sont vastes : prévention des gestes et soins douloureux ; douleur aiguë, douleur chronique ; hypo-sédation en intervention chirurgicale ; chez l'enfant comme chez l'adulte. Il existe des conditions indispensables pour réussir : des explications claires sur la technique ; une relation de confiance patient-thérapeute ; sortir de l'effet « magique » avec des buts réalistes et progressifs ; importante fondamentale de l'apprentissage de l'autohypnose dans une logique d'autonomisation.

Dans les SED, l'hypnose peut avoir un bénéfice sur les douleurs, mais également le contrôle proprioceptif (bénéfice sur la capacité à éviter des obstacles à la marche), la fatigue (apprentissage de micro-siestes), la gestion du stress et des états anxieux.

L'hypnose enrichit l'éventail thérapeutique et n'a pas d'effets secondaires. Il y a un apprentissage mais les résultats sont souvent remarquables. Une séance ne dure pas plus longtemps qu'une consultation douleur usuelle et c'est un très bon outil pour que les patients apprennent à s'autonomiser.

### **Pr Benoit COFFIN**

*Qui est-il ? Gastro-entérologue, il est chef du service d'Hépatogastroentérologie à l'hôpital Louis Mourier à Colombes.*

Le titre de la présentation est : « Les SED et le tube digestif ».

Nombreux gastro-entérologues français ne connaissent pas les symptômes digestifs associés aux SED.

Deux situations : les complications digestives graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital au cours des formes vasculaires ; les symptômes fonctionnels sans incidence sur la survie mais avec un très fort retentissement sur la qualité de vie au cours des formes classique et hypermobile.

En ce qui concerne le SED<sub>v</sub>, on retrouve essentiellement des hémorragies digestives (50 % des complications), ischémies ou dissections des artères digestives, perforations spontanées des intestins ou du côlon (15 % des complications). La prise en charge est standard, la chirurgie ne semble pas avoir plus de risques, les problèmes de cicatrisation étant au second plan en raison de la chirurgie coelioscopique. Les explorations endoscopiques doivent être prudentes en milieu spécialisé et avec grande surveillance.

Dans les autres formes de SED, ce sont essentiellement des symptômes fonctionnels : les examens standards ne montreront aucune anomalie franche. On distingue le reflux gastro-œsophagien (RGO), la dyspepsie, le syndrome de l'intestin irritable, la constipation fonctionnelle, le ballonnement fonctionnel. Tous ces symptômes fonctionnels reposent sur des critères diagnostics, actuellement critères de Rome IV.

## Symptômes fonctionnels

- Reflux gastro-oesophagien
  - Pyrosis, régurgitations
- Dyspepsie
  - Lenteur digestion, pesanteur post-prandiale, satiété précoce
- Syndrome de l'intestin irritable
  - Douleur abdominale associée à une modification de la fréquence et de la consistance des selles
  - Diarrhée prédominante, Constipation prédominante, Mixte
- Constipation fonctionnelle
  - Troubles de l'évacuation rectale : efforts de poussée, évacuation incomplète, manœuvre d'évacuations
  - Diminution de la fréquence des selles
- Ballonnement fonctionnel
- Critères diagnostics = critères de Rome

L'étude de Zeitoun et al. (2013) montrent que les symptômes fonctionnels sont très fréquents et importants dans les SED. Ce sont des symptômes fréquents dans la population générale mais bien plus fréquents encore dans le SED : syndrome intestin irritable chez 5-10 % pop. générale et chez 53 % SED.

Les troubles gastro-intestinaux ont un fort retentissement sur la qualité de vie des patients avec une très forte altération d'environ 50% par rapport à la population générale. Cela touche tous

les domaines de la qualité de vie : bien-être physique, digestion, qualité de défécation et bien-être mental. La qualité de vie est plus altérée chez les patients SED avec constipation et syndrome d'intestin irritable que chez les patients SED n'ayant aucun symptôme digestif.

Les explorations des symptômes se font en fonction des recommandations actuelles en gastro-entérologie. Il est utile de rechercher une forme fruste de maladie cœliaque : le risque serait significativement plus élevé que dans la population générale (Hypothèse : l'anomalie du collagène entraînerait une anomalie de la perméabilité intestinale : le gluten entrerait plus facilement et l'allergie au gluten apparaîtrait plus facilement).

## Comment explorer ces symptômes ?

- Selon les recommandations
- Biologie
  - Bilan standard : faible rentabilité
- Recherche forme fruste de maladie cœliaque (MCA)
  - Anticorps anti-transglutaminases
  - MCA plus fréquente au cours du SED ?
    - Etude de population, Suède
    - OR : 2,29 (IC 95 % : 1,21-4,34)
    - Biais ou véritable risque ?
- Endoscopies
  - Mauvaise réputation !
  - Données rétrospectives
  - Pas de complications rapportées
- Coloscopie
  - Signes d'alarme : sang, diarrhée, AEG, > 50 ans
  - ATCD personnels ou familiaux de polypes ou cancers
- Gastroskopie
  - Signes d'alarme : dysphagie, AEG, hémorragie, > 50 ans
- Biopsies : pas de risque

Lazkowska M et al, Dig Liv Dis 2016 ; Nelson et al, Neurogastroenterol Motil 2015 ; Zeitoun et al, PLOs One 2013

## Explorations spécifiques

- pH-métrie
- Manométrie œsophagienne
- Vidange gastrique
- Mesure du temps de transit colique
- Manométrie ano-rectale
- Il existe des anomalies, mais aucune étude systématique chez des patients non symptomatiques

Nelson et al, Neurogastroenterol Motil 2015

Il existe probablement des troubles de la statique pelvienne mais ils sont peut-être un peu surestimés : une étude de la Mayo Clinic montre que seulement 4 patients avec trouble de la statique pelvienne sur une cohorte de 700 patients ; soit prolapsus rectal extériorisé, soit prolapsus rectal interne soit un rectocèle (hernie de la paroi antérieure du rectum).

Il n'y a aucune recommandation émanant d'experts ou de sociétés savantes disponibles dans la littérature concernant les symptômes fonctionnels au cours des SED. Les traitements sont donc basés sur les recommandations actuelles : IPP (inhibiteurs de la pompe à protons) pour le reflux ; IPP, prokinétiques, antidépresseurs pour la dyspepsie ; antispasmodiques, antidépresseurs pour le syndrome de l'intestin irritable ; laxatifs, colokinétiques pour la constipation. Les antidépresseurs sont prescrits pour la gestion de la douleur. Le Dr Coffin note que dans son expérience personnelle, les syndromes digestifs dans les SED sont souvent très compliqués à gérer et qu'il est difficile d'améliorer les patients.

Il n'y a, à l'heure actuelle, aucune étude sur le rôle des traitements à visée nutritionnelle dans les SED. Certains patients peuvent cependant être améliorés.

**Régime**

- Syndrome de l'intestin irritable
  - Régime sans gluten
  - Régime pauvre en FODMAPs
- Syndrome d'Ehlers-Danlos
  - « le rôle des traitements à visée nutritionnelle est purement spéculatif »....
  - Niveau de recommandation faible

Castori M et al, Am J Med Genet Part, 2015

Les FODMAPs (Fructo, Oligo, Di, Monosaccharides And Polyols) sont peu ou mal digérés et vont rester dans la lumière intestinale donc retenir de l'eau dans le tube digestif et favoriser le ballonnement et les borborygmes. Le régime pauvre en FODMAPs sera donc efficace sur les ballonnements ou flatulences (Halmos et al.). Le problème est que le régime est compliqué, son

efficacité sur le long terme est mal connue et il faut aussi déterminer des doses seuils. Si au bout de 4 à 6 semaines, le régime n'est pas efficace, il est inutile de persévérer.

	<b>Aliments autorisés (Faible teneur en FODMAPs) Liste non exhaustive</b>	<b>Aliments déconseillés</b>
<b>Produits laitiers</b>	- Lait sans lactose ou pauvre en lactose, lait végétal (lait de soja par exemple) enrichi en calcium - Yaourts faits maison avec du lait sans lactose ou pauvre en lactose, yaourts au lait végétal - Fromages affinés : à pâte molle (camembert, brie, munster, Pont-l'Évêque), bleu (Roquefort, bleu d'Auvergne...), non cuites (gouda, edam mimolette, cantal reblochon...), à pâte dure (emmental, comté, beaufort)	- Lait en boisson, en poudre, concentré et dérivés (sauce béchamel, flan...) - Crème glacée et dessert lacté - fromages frais (fromage blanc, mozzarella) - Yaourts, suisses...
<b>Fruits</b>	- Banane, canneberge, ananas, pamplemousse, melon, citron, orange, fruit de la passion, papaye, framboise, rhubarbe, fraise, papaye, noix de coco, kiwi	- Pomme, poire, pêche, cerise, prune, abricot, pastèque, mangue, mûre, fruits secs et oléagineux (noix, amande...), litchi
<b>Légumes verts</b>	- Carottes, céleri, endives, cœurs de palmier, haricots verts, laitue, panais, courges, patate douce, tomate, courgette, igname, navets, poivrons rouges, blettes, aubergines, poivrons, épinards...	- Artichaut, asperge, chou et dérivés : chou-fleur, brocoli, poireaux, ail, oignon, échalote, légumes secs (pois chiche, haricots rouges, lentilles...), champignons
<b>Viande – Poisson – Œuf</b>	- Tous	
<b>Produits céréaliers</b>	- Sarrasin, épeautre, riz, avoine, polenta, millet, tapioca, quinoa... (sous toutes leurs formes : pain, biscottes, farine, semoule...), pomme de terre, maïs...	- Blé - si en grandes quantités car bien toléré en petites quantités- et tous les dérivés (boulgour, semoule, farine, pain, biscotte...), orge, seigle
<b>Préparations industrielles</b>	- Toutes celles non indiquées ci à droite	- Plats cuisinés contenant du fructose - Sauce type barbecue, tomate concentrée, aigre-douce - Miel - Sirop d'érable - Sirop de maïs
<b>Produits contenant des polyols</b>		- Aliments diététiques édulcorés, sucreries sans sucre

Certains probiotiques ont montré une efficacité, notamment le bifidobacterium Infantis 35624, qui améliore les symptômes de type ballonnements et douleurs. Les résultats des études sont assez discordants car il n'a pas d'effet dans une autre étude. Arrêt si pas d'effet après 1 ou 2 mois.

Les opiacés prescrits dans les douleurs chroniques posent problème car ils ont un effet néfaste sur le tube digestif, ils provoquent des troubles de la motricité digestive, de l'œsophage jusqu'à l'anus, avec constipation, dyschésie, dyspepsie, vomissements. Depuis quelques mois, utilisation du Naloxegol, un antagoniste  $\mu$  périphérique, qui va contrebalancer les effets des morphiniques sur le tube digestif sans modifier leur effet sur la douleur et qui diminue donc la constipation.

## Conclusion

- Les symptômes fonctionnels digestifs sont fréquents chez des patients avec SED. Leur origine est mystérieuse...
- La prévalence et l'intensité des symptômes digestifs sont mal connus
- Les mécanismes physiopathologiques sont incertains : rôle des mastocytes ?
- Les traitements non codifiés
- Il reste beaucoup à faire !!!!

Analyse : Selon le Pr Coffin et selon les textes de New-York (article « Gastrointestinal Involvement in the Ehlers-Danlos Syndromes », Fikree et al., 2017), les troubles gastrointestinaux dans le SEDh sont davantage des troubles fonctionnels handicapants. Nous tenons à rappeler cependant que oui, les troubles graves de type perforations et complications hémorragiques peuvent arriver.

*It is clear from the above literature review that GI symptoms can occur in all EDS subtypes. GI perforations and bleeding complications are less likely in hEDS and most likely in vEDS than in the other subtypes.*

*Fikree et al. (2017)*

Le 2ème critère diagnostique de New-York pour le SEDh mentionne tout de même : « Recurrent or multiple abdominal hernia(s) (e.g., umbilical, inguinal, crural) ».

**Pr Xavier JEUNEMAITRE**

*Qui est-il ? Docteur en médecine et docteur en génétique humaine, il est coordinateur du centre de référence des maladies vasculaires rares, dont le SEDv (Hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris).*

Le titre de la présentation est : « Actualités dans le SED vasculaire ».

Le SEDv (SED vasculaire) est une forme rare dont la prévalence est de 1 pour 150 000 actuellement.

Le SEDv est une pathologie où les signes articulaires, les douleurs sont assez peu présentes. Ce qui est le plus visible ce sont des signes mineurs : transparence de la peau, fragilité tissulaire, acrogérie éventuelle, hématomes spontanés au moindre choc, visage très fin. Le SEDv expose à des complications sous formes de dissection ou de rupture artérielle, le plus souvent limitée mais parfois fatale, de rupture du colon sigmoïde, à un âge médian de survenue de 29 ans.

Les critères de diagnostic du SEDv ont été modifiés par le consortium de New-York mais l'équipe du centre de référence constate, suite à une analyse des critères sur une cohorte de 740 patients, que les critères de Villefranche étaient plutôt plus performants que les critères actuels.

Proposition de score de dépistage par test génétique dans le SEDv (Henneton et al. Circ CV Genet) : à valider de façon prospective

Items	Score
Fragilité ou rupture artérielle	
< 40 ans	3
≥ 40 ans	2
Fragilité ou rupture intestinale	
≤ 25 ans	3
> 25 ans	2
Histoire familiale compatible, mort subite chez un apparenté	2
Pied-bot	2
Apparence faciale caractéristique	1
Acrogérie	1
Peau fine et translucide	1
Écchymoses extensives	1

\*Indication de l'analyse moléculaire (COL3A1) en cas de score total ≥ 3

Le gène responsable du SEDv est un gène unique, le collagène de type 3 ; il est pour le moment le seul gène retrouvé responsable de la pathologie. Il y a actuellement plus de 600 mutations décrites, donc quasiment chaque famille a une mutation différente.

Il existe des mutations dites « de novo », c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'histoire familiale, pourtant la personne est porteuse d'une mutation. Une étude sur 177 sujets porteurs d'une mutation sur le COL3A1 montre qu'il n'y a pas d'histoire familiale dans 50 % des cas. Parmi ceux-ci, on retrouve du mosaïcisme dans 2 à 3 %, c'est-à-dire qu'une partie des gamètes porte la mutation, bien que les parents ne soient pas porteurs.

En fonction des mutations, les patients n'ont pas tout à fait la même présentation : les mutations de glycine ou d'épissage sont plus sévères avec un âge de première complication à environ 28 ans. Ceux ayant d'autres mutations ont 10 à 15 ans de délai supplémentaire par rapport à la première complication (vers 40 ans). De même, certaines complications existent ou non en fonction du type de mutations : les ruptures digestives n'arrivent quasi que sur les mutations sévères de type glycine ou épissage. Le conseil génétique peut donc ainsi être affiné.

### Variabilité phénotypique chez l'homme-Cohorte HEGP

1. Selon la mutation

n	Total	Mutation Glycine	Epissage dans la triple hélice	Haplo-insuffisance
Indox/apparenté	165	104	42	15
Homme/femme	105/60	61/43	35/7	5/10
68/97		42/62	18/24	5/9
<i>Fragilité ou rupture artérielle/intestinale/utérine</i>	109 (66.1%)	71 (68.3%)	28 (66.7%)	7 (40%)
<i>Artérielle</i>	88 (53.3%)	57 (54.8%)	21 (50%)	8 (40%)
<i>Intestinale</i>	33 (20.0%)	24 (23.1%)	8 (19%)	0
<i>Utérine (femmes uniquement)</i>	6 (3.6%)	5 (8.1%)	1 (4.2%)	0
<i>Hématomes extensifs</i>	94 (57.0%)	57 (54.8%)	32 (76.2%)	1 (6.7%)
<i>Dysmorphie faciale</i>	102 (61.8%)	61 (58.7%)	31 (73.8%)	8 (53.3%)
<i>Acrogélie</i>	68 (41.2%)	43 (41.3%)	22 (52.4%)	2 (13.3%)
<i>Hypermobilité des petites articulations</i>	64 (38.8%)	38 (36.5%)	21 (50%)	3 (20%)
<i>Fistule carotido-caverneuse ou artério-veineuse</i>	7 (4.2%)	3 (2.9%)	3 (7.1%)	1 (6.7%)
<i>Pneumothorax/hémopneumothorax</i>	18 (10.9%)	14 (13.5%)	4 (9.5%)	0

2. Avec la même mutation

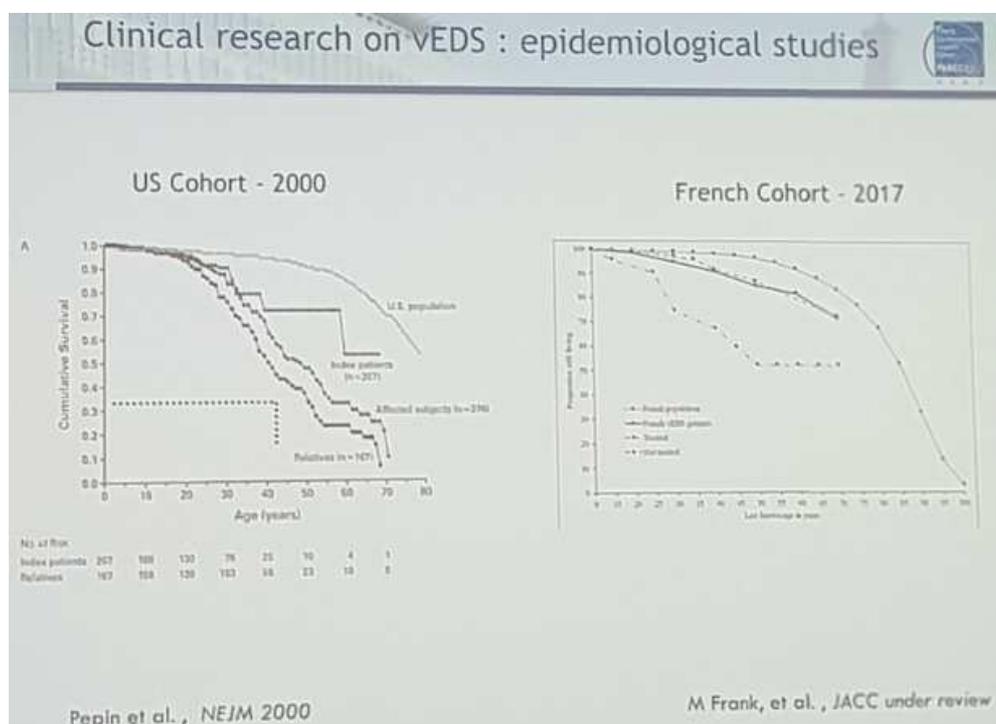
- Patients avec mutation Glycine
  - seuls 23% ont une perforation digestive
  - seuls 13% avec complication pulmonaire
- Les fistules carotido-caverneuses surviennent chez des femmes dans 9 cas sur 10
- Familles avec discordance de complications vasculaires et/ou jeune adulte avec complication majeure alors que le parent transmetteur est asymptomatique

P. HENNETON (THESE MEDECINE 2017)

La recherche a développé un modèle de souris qui portent ce type de mutation sur le collagène de type 3, ce qui a permis de nombreuses observations. La recherche travaille actuellement, aussi bien chez les hommes que chez les souris, sur le fond génétique pouvant influencer la sévérité ou le phénotype du SEDv. Les premiers résultats arriveraient dans l'année et des résultats plus intéressants dans les deux à trois ans.

Le traitement de référence pour le SEDv est un traitement bêtabloquant, le celiprolol, qui est bêta-1 inhibiteur et bêta2 stimulant. Une première étude (BBEST) montrait que sur 33 patients, ceux sous celiprolol semblaient avoir moins de complications vasculaires que le groupe contrôle et une espérance de vie bien meilleure.

En 2000, l'étude de Pepin et al. montrait que l'espérance de vie moyenne de sujets atteints de SEDv était de 48 ans sur un groupe d'environ 300 patients. En 15 ans de suivi de patients venus consulter au centre de référence de Pompidou, on observe sur 140 patients que leur espérance de vie est bien meilleure que l'espérance de vie attendue. Prendre en charge les patients en centre de référence, avoir des mesures préventives, avoir un suivi, éventuellement avoir un traitement, est donc d'un grand bénéfice en termes de prise en charge et d'espérance de vie.



Des études ont permis de montrer un bénéfice du losartan chez la souris. Un protocole a donc débuté il y a 2 ans chez les patients atteints de SEDv, dans l'idée d'ajouter ce traitement aux traitements déjà existants chez les patients. 65 patients ont été inclus dans l'étude dont les résultats prendront du temps à être explorés.