

Reçu le :
9 septembre 2015
Accepté le :
9 septembre 2015
Disponible en ligne
24 octobre 2015



Manifestations respiratoires et syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) chez l'enfant

Respiratory disorders and children with an Ehlers-Danlos syndrome

R. Klink^{a,*},^b

^a Service de pédiatrie, centre hospitalier de Laon, rue Marcelin-Berthelot, 02000 Laon, France
^b Cabinet médical, 2 bis, rue Gabriel-Péri, 02000 Laon, France

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Summary

Ehlers-Danlos syndrome should not be considered a rare disease, but it nevertheless remains very rarely diagnosed and often too late. Yet, it is essential to make an early diagnosis in order to treat and implement an appropriate special education and daily lifestyle. In children, respiratory events are frequent. The most commonly encountered are: chronic cough, unjustified dyspnea, recurrent bronchitis and finally real asthmatic dyspnea crisis. The diagnosis is suspected in congenital dislocation of the hip, gastroesophageal reflux (sometimes from the feeding bottle), constipation, bruising, recurrent ear infections, very severe abdominal pains, signs of dysautonomia (nervousness, sweating, cold hands and feet, palpitations and low blood pressure), recurrent sprains, dislocations and subluxations, clumsiness and collisions with objects and falls, a significant hypermobility, dystonia crisis, a thin skin (facilitating the occurrence of electrostatic discharges), very stretchable and brittle with healing disorders and stretch marks, oral manifestations, generally very discreet scoliosis, cognitive difficulties and behavioral psychology. There are effective treatment for early implementation: proprioceptive orthotics (especially compression garments), molded seats, corsets, and Percussionnaire[®] daily oxygen therapy, preferably local pain, antidystoniques and antidysautonom adapted treatment. Physical activity is essential for the maintenance of proprioception.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Ehlers-Danlos syndrome, Paediatrics, Respiratory symptoms, Treatments, Physiopathology

Résumé

Le syndrome d'Ehlers-Danlos ne doit plus être considéré comme une maladie rare mais il reste pourtant très rarement et trop tardivement diagnostiqué. Il est pourtant essentiel de faire un diagnostic précoce pour traiter et mettre en œuvre une adaptation scolaire et de vie quotidienne appropriée. Chez les enfants, les manifestations respiratoires sont fréquentes. Les plus souvent rencontrées sont : la toux chronique, la dyspnée injustifiée, les bronchites à répétition et, enfin, de véritables crises de dyspnées asthmatiformes. Le diagnostic est évoqué devant une luxation congénitale de hanche, un reflux gastro-œsophagien (dès le biberon parfois), une constipation, des ecchymoses, des otites à répétition, des douleurs abdominales très violentes, des signes de dysautonomie (frilosité, sueurs, pieds et mains froids, palpitations et tension artérielle basse), des entorses à répétition, des luxations et subluxations, des maladroites et heurts d'objets avec chutes, une hypermobilité importante, des crises de dystonie, une peau fine (facilitant la survenue de décharges électrostatiques) très étirable et fragile avec troubles de la cicatrisation et vergetures, des manifestations bucco-dentaires, une scoliose généralement très discrète et des difficultés cognitives et psycho-comportementales. Il existe des traitements efficaces à mettre en œuvre rapidement : orthèses proprioceptives (vêtements compressifs surtout), sièges moulés, corsets, oxygénothérapie quotidienne et Percussionnaire[®], traitements de préférence locaux de la douleur et traitements antalgiques antidystoniques et antidysautonomie adaptés. L'activité physique est essentielle au traitement du maintien de la proprioception.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Syndrome d'Ehlers-Danlos, Pédiatrie, Manifestations respiratoires, Traitements, Scolarisation, Physiopathologie

* Correspondance.
e-mail : Rabih.klink@wanadoo.fr.

Introduction : de la biochimie moléculaire aux conséquences mécaniques tissulaires et à la clinique, essai de physiopathologie

Les tissus du corps humain sont constitués d'épithéliums et de tissus conjonctifs ou chorions (fig. 1a). Ces tissus conjonctifs sont formés de cellules et d'une matrice extracellulaire constituée principalement de fibres de structure, d'eau et de molécules solubles (sels minéraux, polypeptides et sucres) (fig. 1b). Les cellules du tissu conjonctif sont constituées des éléments suivants :

- les fibroblastes qui synthétisent la matrice du tissu conjonctif et qui sécrètent le procollagène et la proélastine qui sont les formes non fibrillaires du collagène et de l'élastine ;
- les adipocytes qui mettent les lipides en réserve sont regroupés en amas au sein de la plupart des tissus conjonctifs ;
- les cellules immunes : macrophages, plasmocytes et mastocytes.

Les protéines de structure sont l'élastine (molécule principale des fibres élastiques) et le collagène (fig. 1c) qui confèrent la résistance, la souplesse et l'élasticité aux différents tissus. Les fibres de collagène forment les charpentes des organes et des

tissus. « Les collagènes sont aux tissus l'équivalent de l'acier dans le béton armé. Sa résistance à la traction est proche de celle de l'acier ou équivalente aux cordages des raquettes de tennis ». Le collagène est une protéine composée de trois chaînes alphas polypeptidiques associées, pouvant se combiner de différentes manières. On connaît une trentaine de types de collagène. La structure tridimensionnelle, avec une torsion de trois types de fibres, accroît la résistance. Les collagènes représentent 80 % du poids des tissus conjonctifs et 30 % des protéines de l'organisme.

Le tissu conjonctif non spécialisé (tissu conjonctif lâche) est présent dans tous les organes (muscles, tendons, cartilages, os, peau, poumons, vaisseaux...) avec toutefois des variations. Le cerveau, par exemple, est pauvre en collagène alors que le muscle est riche.

Comme l'ostéogenèse imparfaite, la chondrodysplasie et le scorbut, le syndrome d'Ehlers-Danlos est dû à des anomalies du métabolisme des fibrilles de collagène. Il existe trois mécanismes fondamentaux impliqués : un déficit enzymatique, une mutation des chaînes et une insuffisance haploïde. Le collagène altéré est responsable dans le SED de la finesse et de la fragilité des tissus conjonctifs avec les conséquences suivantes :

- effractions cutanées, mauvaise cicatrisation, vergetures, douleurs par écrasement ou étirement brutal, compression et souffrances des nerfs périphériques ;

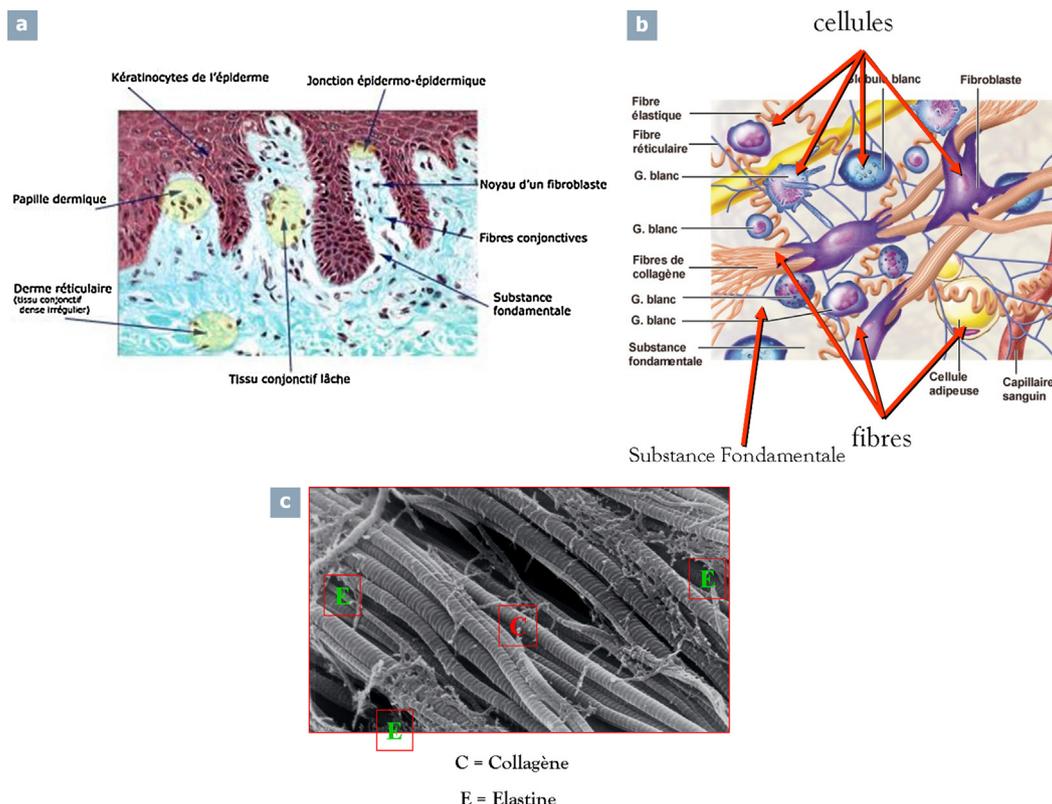


Figure 1. a : les composants du tissu conjonctif ; b : les composants ; c : composants de collagène et élastine.

- hyperlaxité ligamentaire et tendineuse ;
- altération de la paroi vasculaire et des petits vaisseaux qui saignent plus facilement ;
- perturbation des capteurs implantés dans les tissus conjonctifs (absence de sensation au contact cutané, dérégulation du mouvement qui dépasse son but...) ;
- perturbation de la sensibilité superficielle (hypo- ou le plus souvent hyperesthésie) ;
- désordres neurovégétatifs :
 - instabilité de la tension artérielle,
 - troubles du rythme cardiaque,
 - tachycardie,
 - bradycardie,
 - mauvaise adaptation du rythme cardiaque à l'effort,
 - hypersudation,
 - frilosité,
 - poussées thermiques inexplicables,
 - variations thermiques des extrémités,
 - bouffées de chaleur,
 - œdèmes...

Caractérisés par une triade – hyperélasticité cutanée, hyperlaxité articulaire et fragilité des tissus conjonctifs – plusieurs types de SED sont individualisés (Villefranche) sur des critères cliniques ou biochimiques.

Sans prédominance d'ethnie ou de sexe, la fréquence approximative, certainement sous-estimée, serait de 1/5000 à 1/10 000 naissances. La transmission est autosomique dans l'écrasante majorité des cas, sans cependant respecter strictement les lois de Mendel. L'évolution est globalement imprévisible. Des tentatives d'individualisation de formes cliniques basées sur le type de mutation du collagène se heurtent à deux obstacles : la clinique n'est guère différente entre les types principaux qui ont été isolés (classique et hypermobile), la forme commune, hypermobile, de très loin la plus fréquente ne comporte pas d'anomalie du collagène décelable [1].

Les éléments d'orientation du diagnostic clinique [2-4]

Dans ma pratique pédiatrique, la forme hypermobile (SED type III) est la seule rencontrée. Elle s'exprime par l'association de signes cliniques variés qui sont très évocateurs quand ils sont regroupés et surtout quand ils sont retrouvés chez les parents et dans la fratrie. Il s'agit de :

- fatigue et troubles de la vigilance :
 - somnolence,
 - asthénie ;
- douleurs généralisées :



Figure 2. a, b, d et e : hypermobilité articulaire ; c : mauvaise cicatrisation (tournée un quart vers la droite pour quelqu'un de debout).



Figure 3. a et d : hypermobilité articulaire ; b : ecchymoses et hématomes ; c : hyperélasticité cutanée.

- articulaires,
- musculaires,
- migraines ;
- manifestations cutanées :
 - peau fine fragile,
 - troubles de la cicatrisation (fig. 2c),
 - vergetures,
 - étirabilité excessive (fig. 3c),
 - ecchymoses (fig. 3b),
 - frilosité
 - signe de la portière (décharge électrique par électrostatisme lorsqu'on saisit dans sa main la poignée de la portière d'une voiture) ;
- troubles du sommeil :
 - hypersomnie,
- dysautonomie :
 - palpitations,
 - hypotension artérielle,
 - toux spasmodique,
- bronchites à répétition,
- dyspnée injustifiée pour un effort modéré,
- retard et instabilité à la marche,
- fatigue à la marche et aux efforts ;
- troubles proprioceptifs :
 - heurts d'obstacles,
 - chutes,
 - maladroites,
 - instabilité articulaire avec une difficulté à tenir les crayons,
 - hyperlaxité articulaire (fig. 2b, d, 3d, 4a, e),
 - hypermobilité (fig. 2e, 3a, 4a-d, 3a),
 - entorses,
 - subluxations ou luxations,
 - scoliose ;
- difficultés cognitives :
 - mémoire,
 - attention,
 - concentration,



Figure 4. a et b : hypermobilité articulaire ; c et d : hyperlaxité articulaire ; e : hypermobilité avec instabilité articulaire.

- orientation,
- organisation temporo-spatiale ;
- manifestations bucco-dentaires :
 - subluxations de la mâchoire,
 - douleurs des articulations temporo-maxillaires,
 - anarchie dans la pousse des dents
 - caries.

Les symptômes rencontrés peuvent varier, parfois dans un temps très court.

Les manifestations respiratoires sont fréquentes [5]

Chez les enfants, les manifestations les plus souvent rencontrés sont : la toux chronique, la dyspnée injustifiée, les bronchites à répétition et enfin les véritables crises de dyspnées asthmatiformes. L'impatience des parents vient du fait que ces manifestations broncho-pulmonaires récurrentes restent non étiquetées malgré des explorations poussées : allergologiques, immunologiques, radiologiques, test de la sueur, etc. Les bronchioles distales sont constituées d'un réseau lâche de tissu conjonctif élastique dans lequel sont enchâssés des macrophages, des fibroblastes, des nerfs, des vaisseaux sanguins et des vaisseaux lymphatiques. Les parois alvéolaires

sont formées de trois constituants : un épithélium avec des pneumocytes, un tissu conjonctif formé d'une fine couche de minces fibres de réticuline, de collagène élastique et entourant un riche réseau de capillaire. Les anomalies du collagène situé dans les parois broncho-alvéolaires vont perturber la ventilation en affectant l'élasticité, la compliance, les résistances au flux aérien, les échanges gazeux et entraîner une distension permanente des espaces aériens distaux du poumon par destruction des cloisons alvéolaires entraînant emphysème et pneumothorax. L'absence de réaction des capteurs (mécanorécepteurs surtout) et de réception de signaux au niveau des centres respiratoires peut entraîner des crises respiratoires aiguës par arrêt respiratoire et sensation de mort imminente par étouffement. Le rôle des mastocytes avec toute la cascade inflammatoire bronchique locale doit être mieux évalué. En effet, des études actuelles évoquent un rapport entre des mastocytes « chatouilleux » hyper-réactifs et les maladies du tissu conjonctif dont le syndrome d'Ehlers-Danlos. Une dégranulation mastocytaire non immunologique, par altération du tissu conjonctif va libérer des médiateurs préformés (histamine, sérotonine, PAF, tryptase...) et néoformés (prostaglandines et leucotriènes) qui peuvent expliquer le spasme et l'inflammation bronchique (fig. 5b) : et probablement d'autres manifestations générales rencontrées au cours du syndrome d'Ehlers-Danlos (fig. 6, 5a, 5c, 5d). En effet, au cours de la mastocytose

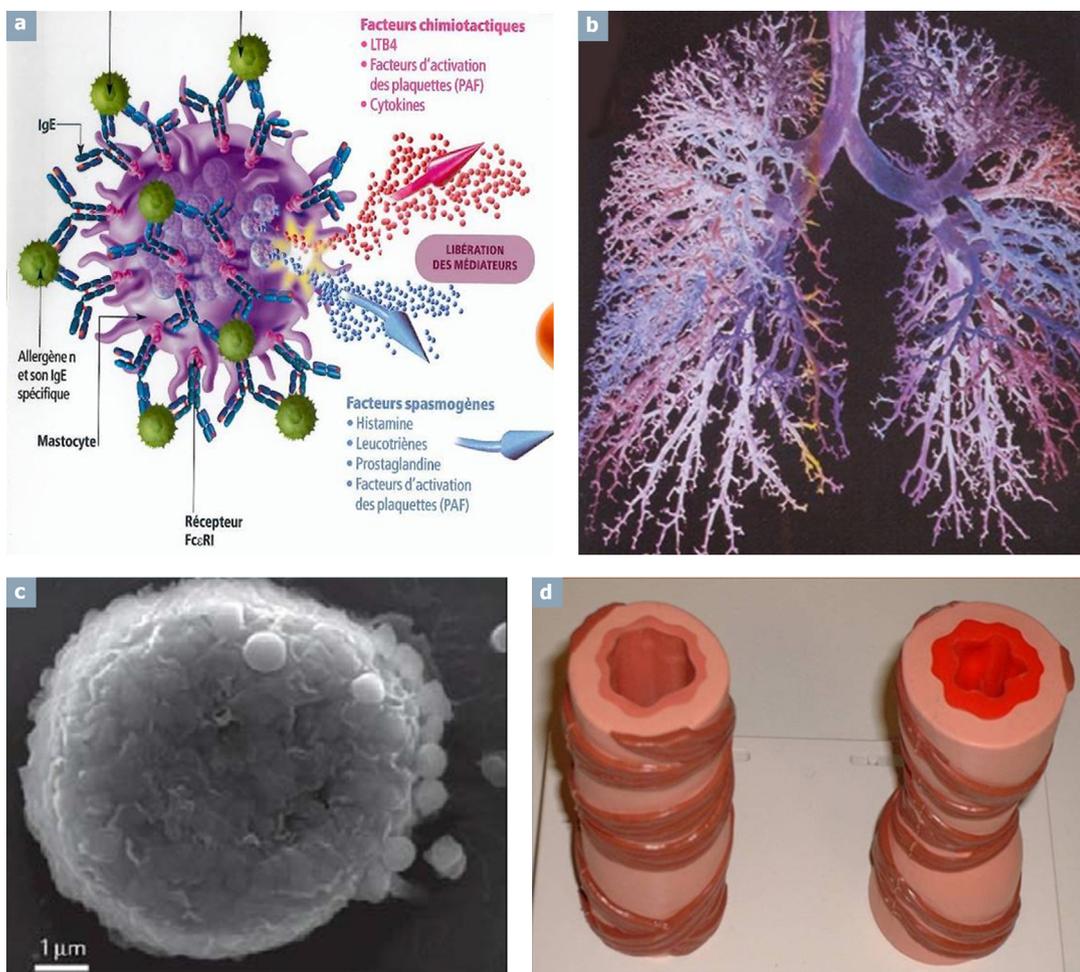


Figure 5. a : des granulations mastocytaires et médiateurs ; b : arbre bronchique ; c : des granulations mastocytaires ; d : inflammation bronchique.

systémique et du syndrome d'activation mastocytaire, une dégranulation généralisée massive ou répétée donne des manifestations cliniques diverses : asthénie importante, œdème de Quincke, choc anaphylactique, intolérance médicamenteuse ou alimentaire, prurit, flush, douleurs abdominales, diarrhée, reflux, éructations, ballonnements... , hypotension, palpitations, défaillance cardiaque, toux, bronchoconstriction, rhinite, conjonctivite... , pollakiurie (cystite interstitielle), trouble de la libido, douleurs articulaires, polyarthrite, ostéoporose, anxiété, dépression, troubles de l'attention, de la concentration et de la mémoire, troubles du sommeil, céphalées et paresthésies... Beaucoup de ces signes sont décrits par les patients porteurs du syndrome d'Ehlers-Danlos. Le véritable rôle des mastocytes reste à préciser chez ces patients.

Poser le diagnostic du syndrome d'Ehlers-Danlos

Le diagnostic est clinique et repose sur l'association de plusieurs signes du syndrome, confortés par la présence d'autres

cas familiaux. Le score de Beighton [6] étudie le degré de mobilité articulaire par manœuvre passive sur 5 articulations : la flexion antérieure des hanches, genoux en extension complète, avec contact palmaire de la main au sol (un point), hyperextension du coude > 10° (un point par côté), hyperextension de genou > 10° (un point par côté), apposition du pouce en flexion sur l'avant-bras (un point par côté), dorsiflexion du 5^e doigt > 90° (un point par côté). Le score total est compris entre 0 et 9.

L'utilisation des 9 points de Beighton permet de définir chez l'adulte la notion d'hypermobilité généralisée pour un score ≥ 4. Ce score est plus difficilement applicable chez l'enfant : en effet, 55 % des enfants entre 4 et 14 ans ont des critères de Beighton ≥ 4, le chiffre monte à 71 % pour les moins de 8 ans ! Ainsi, chez l'enfant, un score ≥ 6 définira une hypermobilité articulaire généralisée. L'hyperextensibilité cutanée est appréciée en étirant la peau au niveau du cou et de la face antérieure de l'avant-bras et en mesurant la hauteur du pli obtenu. Cette méthode a ses limites, surtout chez l'enfant, car le tissu sous-cutané est plus lâche et permet un étirement plus important de la peau, par glissement, en

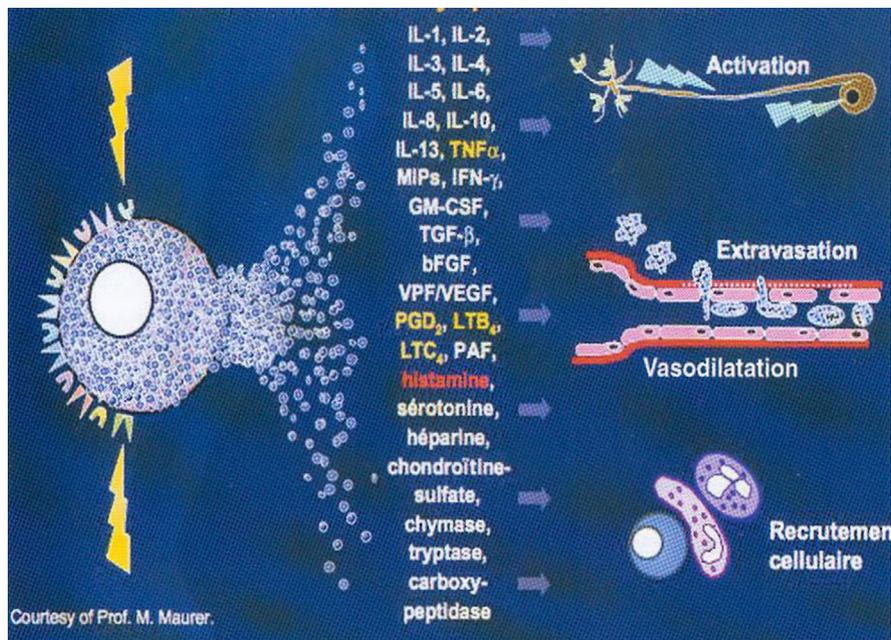


Figure 6. Des granulations mastocytaires avec substances actives.

absence de toute pathologie. De nouvelles techniques non invasives, étudiant les propriétés biomécaniques de la peau sont en cours de développement mais pas encore de pratique courante : cutométrie (mesure de l'extensibilité cutanée par méthode de succion), l'échographie cutanée montre, dans la plupart des formes de syndromes d'Ehlers-Danlos, un amincissement significatif du derme par rapport à celui des témoins, qui pourrait être ajouté à la liste des critères diagnostiques. La biopsie cutanée, technique invasive, a pour but de visualiser la structure du tissu conjonctif du derme. L'examen en microscopie électronique peut apporter des détails sur la structure et l'épaisseur des fibres collagènes du derme. L'étude génétique est en pratique peu contributive dans un diagnostic dans lequel la clinique est suffisante. Elle est réservée aux suspicions de SED vasculaire, avec la mise en évidence inconstante des mutations du gène *COL3A1* codant pour la chaîne α du procollagène constituant essentiel de la paroi des vaisseaux, de la peau, des capsules articulaires, de l'utérus et du tractus gastro-intestinal, en particulier du côlon. Une fois le diagnostic d'une forme hypermobile classique posé, des explorations d'échographies artérielles à la recherche d'anévrismes, ophtalmologiques à la recherche d'altérations de la vision binoculaire, ORL (hyperacousie, hyperosmie, vertiges) et posturologiques (troubles proprioceptifs) sont à prévoir. Un bilan cognitif par une psychologue entraînée est également souhaitable.

Les particularités du syndrome chez l'enfant

L'hyperlaxité physiologique cutanée et articulaire de l'enfant rend le diagnostic difficile. Un examen pédiatrique attentif et

la présence des autres signes du syndrome ainsi que les autres cas familiaux permettent souvent d'évoquer le diagnostic chez des jeunes enfants. Certaines formes très ecchymotiques font évoquer, à tort, le syndrome de Silverman ou syndrome des enfants battus avec ses conséquences médico-légales. Le rôle du médecin connaissant bien le SED est ici fondamental. L'annonce du syndrome d'Ehlers-Danlos chez un enfant peut être angoissante et culpabilisante pour les parents mais est un élément positif pour prévenir des événements iatrogènes et mettre en place des traitements appropriés ainsi que faciliter l'inclusion scolaire. La discussion avec les parents va permettre de dédramatiser, de mettre fin à l'errance médicale et d'organiser le futur de l'enfant. Le cas des adolescent(e)s est particulièrement difficile. Une difficulté souvent rencontrée dans cette pathologie familiale est la séparation parents/enfants, trop souvent imposée, par l'obligation de consulter dans des lieux différents, selon l'âge.

Les traitements du SED [7-9]

La prise en charge de la proprioception et de la douleur fait appel aux orthèses : les vêtements compressifs (*fig. 7a-e*) à effet proprioceptif, les orthèses plantaires avec appui rétro-capital, voûte, support sous-cuboïdien (*fig. 7g*), la ceinture lombo-dorso-scapulaire (*fig. 7f*) difficile à appliquer chez le jeune enfant, les orthèses de mains (repos et fonction). Le but est de comprimer ou solliciter les tissus pour une meilleure perception de leurs modifications mécaniques dans le but d'améliorer la proprioception. Les traitements visuels ou dentaires, issus de la posturologie, ont des indications thérapeutiques qui sont en cours de développement. Le traitement de



Figure 7. a-d : vêtements compressifs ; e : prothèse de poignet, de mains et vêtements compressifs ; f : ceinture lombo-dorso scapulaire ; g : orthèse plantaire.

la douleur va, selon la sévérité, nécessiter des traitements locaux : la stimulation électrique transcutanée (TENS), les emplâtres à la lidocaïne, les injections de lidocaïne, les gels anti-inflammatoires, la chaleur (abdomen, membres, mâchoires), l'hydrothérapie avec bains bouillonnants, la kinésithérapie isométrique, l'ergothérapie.

Parmi les traitements les plus utiles figurent l'oxygène (1–2 litres/min) 10–20 minutes 1 à 3 fois par jour, efficace pour les migraines, les douleurs et la fatigue ; la l-carnitine pour la fatigue, les douleurs musculaires et la constipation ; le baclofène un myorelaxant très utile et bien toléré, la l-dopa contre la dystonie, les antalgiques les mieux adaptés (la morphine

est exclue) : tramadol et néfopam per os sont les mieux tolérés et cognitivo-comportementale pour les douleurs fortes. La vitamine D est systématique du fait de l'hypovitaminose habituelle dans ce syndrome et le fer (compensation des saignements) est enfin utile. Les bronchites, la toux chronique et le spasme bronchique nécessitent l'utilisation et l'association de broncho-dilatateurs, de corticoïdes inhalés et des antileucotriènes. La théophylline (diméthyl-1,3 xanthine), inhibiteur des phosphodiesterases, semble améliorer quelques patients par son effet bronchodilatateur, analeptique et enfin psychostimulant. La kinésithérapie respiratoire et les fluidifiants sont aussi utiles. La dyspnée et les blocages respiratoires vont justifier la prescription du Percussionnaire®, appareil qui va permettre l'administration de petits volumes d'air, appelés « volumes sous courants » à pressions et fréquence réglables, tant à l'inspiration, qu'à l'expiration en plus de la ventilation spontanée. Il s'agit d'une technique de kinésithérapie respiratoire qui va traiter l'encombrement bronchique et les troubles de ventilation. Les troubles cognitifs : langage, praxies, mémoire, attention, raisonnement, planification, compétences sociales seront évalués par des tests psychométriques avec prise en charge psychologique, un retentissement scolaire et social avec difficultés scolaires, voire échec, voire exclusion peut parfois justifier l'essai d'un traitement par le méthylphénidate (Ritaline®) psychostimulant qui augmente la neurotransmission dopaminergique et noradrénergique, améliorant la composante cognitive (vigilance, mémoire de travail, attention). Enfin, il ne faut pas oublier la psychothérapie d'accompagnement nécessaire pour les enfants et leurs familles [10].

La scolarité de l'enfant atteint d'un syndrome d'Ehlers-Danlos nécessite des aménagements qui seront à discuter avec le corps enseignant et la médecine scolaire. Aider cet enfant c'est comprendre « l'impatience douloureuse » et l'impossibilité de rester dans la même position, lui laisser la possibilité de faire la sieste, garder ses chaussures et ses semelles orthopédiques, avoir un casier à mi-hauteur, avoir un double jeu de livres, limiter la taille du texte à écrire, lui permettre de faire des pauses, de fractionner le travail, faciliter l'utilisation d'un ordinateur portable léger, avoir accès à un lieu de repos et à un endroit où entreposer son matériel (oxygène, orthèses, etc.). Une scolarité à temps partiel peut être mise en place en cas d'accentuation des symptômes, une demande d'aménagements pour passer les contrôles et examens peut être faite. L'aide d'une auxiliaire de vie scolaire individuelle (AVS) est, dans certains cas, très utile. L'AVS facilite l'autonomie de l'élève « à son poste de travail », le soutient dans l'apprentissage et l'utilisation des aides techniques, ordinateurs, outils de suppléance, tenue du stylo, instruments de géométrie, prise de note. Le sport est conseillé. Le sport scolaire qui met trop l'accent sur l'endurance doit être adapté. La natation et l'équitation sont conseillées. Aucun sport n'est contre-indiqué. Bouger est la meilleure thérapeutique dans ce syndrome proprioceptif. L'utilisation des orthèses lors de la pratique du sport est une recommandation impérative.

Conclusions

Le syndrome d'Ehlers-Danlos ne doit plus être considéré comme une maladie rare. Son diagnostic précoce est la meilleure garantie d'éviter les errances diagnostiques et les fautes éducatives avec accusation de « paresse », de manipulation, etc. Ce n'est pas le cas aujourd'hui puisque le retard de diagnostic est de 21 ans. Une meilleure connaissance physiopathologique a permis d'adapter de façon plus efficace les thérapeutiques qui ont encore besoin de reconnaissance de la part des médecins scolaires, des médecins-conseils et des MDPH. L'inclusion scolaire est, en effet, une priorité pour ces enfants, habituellement doués, car c'est la meilleure chance pour eux de réussir une vie d'adulte en pouvant choisir leur future activité professionnelle.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Tinkle BT, Bird HA, Grahame R, Lavalley M, Levy HP, Sillence D. The lack of clinical distinction between hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome and the joint hypermobility syndrome. *Am J Med Genet* 2009;149A(11):2368-70.
- [2] Beighton P, Grahame R, Bird H. *Hypermobility of joint*. London: Springer; 1983.
- [3] Grahame R, Hakim A. Joint hypermobility syndrome is highly prevalent in general rheumatology clinics, its occurrence and clinical presentation being gender, age and race-related. *Ann Rheum Dis* 2006;65:263.
- [4] Hamonet C, Ravaud P, Villeneuve S, et al. Ehlers-Danlos syndrome (about 664 cases). In: Statistical analysis of clinical signs from 644 patients with a Beighton scale $\geq 4/9$. Abstracts book of first international symposium on the Ehlers-Danlos syndrome. Belgium: Ghent; 2012: 114.
- [5] Hamonet C, Vienne M. Le syndrome (ou maladie) d'Ehlers-Danlos et l'appareil respiratoire. À propos de 1700 patients. In: XVIII^e congrès de pneumologie de langue française; 2014.
- [6] Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998;77:31-7.
- [7] Hamonet C. Physical medicine and rehabilitation as an efficient treatment of Ehlers-Danlos-syndrome (EDS) type 3. In: 18th European Congress of physical Medicine, Science & Art in Physical & Rehabilitation Medicine; 2012.
- [8] Hamonet C, Gompel A, Raffray Y, Zeitoun. et al. Multiple pains in Ehlers-Danlos syndrome. Description and proposal of a therapy protocol. *Doleurs* 2014;15:264-77.
- [9] Hamonet C. Les manifestations respiratoires du syndrome d'Ehlers-Danlos – S.E.D. Rôle de la rééducation respiratoire par le Percussionnaire®. In: XXI^e Congrès de la Société française de médecine physique et de réadaptation; 2009.
- [10] Bulbena A, Duró JC, Mateo A, Porta M, Vallejo J. Joint hypermobility syndrome and anxiety disorders. *Lancet* 1988;2:694.