

Mémoire de Maîtrise en médecine

# Prévalence et sévérité des manifestations digestives du syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile

(Prevalence and severity of digestive manifestations of  
hypermobile Ehlers-Danlos syndrome)

## **Etudiante**

Schneider Valentine

## **Tuteur**

Barbey Frédéric  
Dpt de Médecine

## **Expert**

Dormond Olivier  
Dpt des services de Chirurgie et d'Anesthésiologie

Lausanne, 03.11.2017

## **Remerciements**

Je remercie chaleureusement tous les professionnels de la santé ayant contribué à la réalisation de cette étude : Véronique Monzambani, infirmière au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Charlotte Chambru et Nicoletta Bianchi, diététiciennes au CHUV, Dr Frédéric Barbey, médecin-associé du Centre des Maladies Moléculaires (CMM) du CHUV et PD Dr Olivier Dormond, chef de clinique au CHUV qui ont supervisé mon travail, ainsi que Pr Dr Luisa Bonafé, Professeure-associée et médecin-chef responsable du CMM du CHUV.

Ma reconnaissance va également à toutes les patientes s'étant portées volontaires pour participer à cette étude.

## Table des matières

Abstract.....	4
1. Introduction .....	5
2. Matériel et méthode.....	7
2.1. Populations contrôles .....	8
2.2. Analyse statistique.....	9
3. Résultats .....	9
3.1. Paramètres morphométriques .....	9
3.2. Manifestations digestives.....	10
3.2. Habitudes alimentaires .....	11
3.2.1. Lactose.....	11
3.2.2. Gluten.....	11
3.2.3. Autres évictions alimentaires .....	11
3.3. Médication .....	12
3.4. Investigations digestives.....	12
3.5. Bilans sanguin et urinaire .....	12
3.6. Corrélations .....	13
4. Discussion.....	14
5. Limitations de l'étude.....	18
6. Conclusion .....	19
7. Bibliographie .....	20
8. Annexes .....	23

## **Abstract**

### **Introduction**

Les manifestations digestives sont souvent mentionnées comme plaintes extra-articulaires dans le cadre du syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile (SEDh). Notre étude a pour but d'observer la prévalence et la fréquence des symptômes digestifs dans une cohorte de patientes diagnostiquées pour un SEDh, et d'évaluer leur retentissement sur des marqueurs morphométriques et biologiques.

### **Matériel et méthode**

Nous avons récolté les données de 31 patientes de la consultation ambulatoire du SEDh au CHUV présentant des symptômes digestifs. Les données comprennent un questionnaire englobant les manifestations digestives, les habitudes alimentaires, la médication et les investigations digestives, ainsi que les mesures morphométriques et examens de laboratoire.

### **Résultats**

Nos 31 patientes présentent un indice de masse corporelle (IMC) moyen de  $22.7 \pm 6.0 \text{ kg/m}^2$ , avec une insuffisance pondérale ( $\text{IMC} < 18.5 \text{ kg/m}^2$ ) chez 19.4 % d'entre elles. La majorité des patientes présentent des symptômes digestifs 1-3x/semaine. Les symptômes présents majoritairement  $\geq 2x$ /semaine sont les suivants : ballonnements (87.1 %), inconfort abdominal (71.0 %), gargouillements (71.0 %), éructations (54.8 %), coliques (51.6 %), flatulences (51.6 %). Parmi les évictions pratiquées par ces patientes, le lactose et le gluten sont fortement représentés (respectivement 35.5 % et 19.4 %). Nous observons un important recours à des traitements médicamenteux ou alternatifs : contre le reflux et les brûlures d'estomac (51.6 %), antidouleurs (80.6 %), anti-constipant (35.5 %), anti-diarrhéiques (32.3 %), médecine alternative (41.9 %). Vingt-cinq patientes se sont soumises à des examens complémentaires (coloscopie, gastroscopie, scanner abdominal, imagerie à résonance magnétique, exploration par mini-caméra, laparoscopie exploratrice) à raison d'un à cinq examens par patiente. Sur les 60 examens réalisés au total, seuls 9 résultats (6 hernies hiatales, 3 gastrites) apportent une explication plausible à une symptomatologie digestive. Le bilan sanguin et urinaire ne démontre pas d'anomalie significative dans notre cohorte de patientes avec un SEDh.

### **Conclusion**

Cette étude confirme la haute fréquence des symptômes digestifs dans une population avec un SEDh, et met en évidence les évictions alimentaires qui en découlent. Quant aux paramètres morphométriques, nous observons une insuffisance pondérale chez environ 20 % des patientes de la cohorte, proportion 4-5 fois plus élevée que dans la population féminine suisse. Cette étude met également en évidence la proportion élevée de patientes symptomatiques malgré divers traitements entrepris. Cela soulève la problématique de l'absence de stratégie thérapeutique établie, dans ce contexte de troubles fonctionnels et en l'absence de cause organique traitable.

**Mots-clés** : syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile, troubles digestifs, tissu conjonctif, génétique, hyperlaxité.

## 1. Introduction

Le tissu conjonctif est le plus abondant des tissus de l'organisme. Il est présent en majorité dans la peau, les fascias musculaires, les capsules articulaires, les ligaments, les tendons, le cartilage et les os, mais également dans la trame de soutien des viscères ainsi que des parois vasculaires (1). Au cours des dernières années, la compréhension des maladies héréditaires du tissu conjonctif a considérablement progressé suite à l'identification de plusieurs gènes impliqués dans sa biosynthèse.

Les syndromes d'Ehlers-Danlos constituent un groupe hétérogène d'affections héréditaires du tissu conjonctif caractérisées par une hypermobilité articulaire, une hyperextensibilité de la peau et une fragilité tissulaire (2). La classification internationale 2017 (3) a défini 13 sous-types, dont 12 ont pu être identifiés génétiquement ; elle remplace les critères révisés de Villefranche qui comportent 6 sous-types (2). Seule la forme hypermobile (EDSh) conserve une description uniquement clinique, dont les éléments principaux sont les suivants :

- 1) une hypermobilité articulaire généralisée déterminée selon le score de Beighton ajusté à l'âge,
- 2) l'association de deux ou plus des trois critères suivants (A-B ou A-C ou B-C ou A-B-C) :
  - critère A = présence de 5 au moins des 12 manifestations systémiques évocatrices d'une atteinte généralisée du tissu conjonctif (selon liste),
  - critère B = présence d'une anamnèse familiale positive,
  - critère C = une ou plusieurs complications musculo-squelettiques (selon liste).

De nombreux patients se plaignent également de troubles du sommeil, de fatigue, de troubles gastro-intestinaux, d'une dysautonomie (tachycardie orthostatique posturale), d'anxiété et/ou de dépression (4). Ces manifestations manquent cependant de spécificité et de sensibilité pour être incluses dans le diagnostic formel du SEDh. Elles rendent compte cependant de la complexité de sa physiopathologie qui n'est pas encore entièrement élucidée. La prévalence globale des SED est vraisemblablement sous-estimée (formes modérées et méconnaissance du milieu médical). Elle est évaluée à 1 : 5'000, le SEDh étant le plus fréquent (3), (5). On

observe dans le SEDh une nette prédominance féminine (environ 80 % (6)) (7), (8), (9) ainsi qu'une pénétrance incomplète (7).

Parmi les manifestations extra-articulaires du SEDh les plus fréquemment rapportées par les patients, les troubles digestifs occupent le premier plan (4). Cependant, à ce jour, les études n'ont mis en évidence que peu d'atteintes organiques objectivables. Elles mentionnent principalement la présence de troubles fonctionnels concernant la motilité du tube digestif, tels qu'une vidange gastrique retardée, une dysmotilité de l'intestin grêle (10), un syndrome de l'intestin irritable, une dysfonction de l'évacuation de l'ampoule rectale et/ou une constipation (9), (11), (12). A notre connaissance, aucune étude n'a évalué jusqu'à ce jour l'impact que ces manifestations digestives pourraient engendrer sur des marqueurs morphométriques et biologiques. C'est le propos de notre étude, réalisée dans le cadre de la consultation spécialisée pour les patients atteints d'un SEDh au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV). Le premier objectif de notre travail est d'observer la prévalence et la fréquence des manifestations digestives globales/hautes/basses dans notre cohorte de patients avec un SEDh. Nous avons ensuite évalué leur retentissement sur l'indice de masse corporelle (IMC), sur les masses maigre et grasse estimées par impédancemétrie et sur certains paramètres biologiques (pré-albumine, acide folique, vitamines B12 et D, ...). Nous avons également comparé les paramètres morphométriques des patients avec un SEDh à ceux d'une population contrôle suisse et européenne.

## 2. Matériel et méthode

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015, date d'ouverture de la consultation ambulatoire du syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile (SEDh) au CHUV, et le 30 juin 2016, 63 femmes adultes ( $\geq 18$  ans) répondant aux critères révisés de Villefranche (2), et rétrospectivement aux critères de la classification internationale 2017 (3), ont été vues en consultation en raison de troubles digestifs. Ces patientes, à l'exception de celles enceintes et/ou connues pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, ont été contactées par téléphone entre septembre et octobre 2016 par l'infirmière de la consultation VM afin de leur proposer de participer à cette étude. Quarante-trois patientes ont répondu positivement. Nous avons finalement récolté les données et vu en consultation 32 patientes dans le délai imparti se terminant en mars 2017. En raison d'un carnet alimentaire jugé incomplet et ininterprétable, une patiente a été retirée de l'étude, laissant 31 données analysables. Notre projet a été accepté par la commission cantonale (VD) d'éthique le 23.08.2016. Chaque patiente a reçu une information orale et écrite avant de signer un consentement écrit pour valider sa participation.

L'étude s'est déroulée en deux temps :

- 1) Chaque participante a reçu un courrier à domicile contenant un questionnaire « manifestations digestives du SEDh et tolérance aux aliments » ainsi qu'un carnet alimentaire.

Le questionnaire comprend une première partie avec 28 questions sur les symptômes digestifs hauts (11 questions) et bas (17 questions), à coter de 0 à 4 points selon leur fréquence (figure 1) : 0 = jamais, 1 = 1x/mois, 2 = 1x/semaine, 3 = 2-3x/semaine et 4 = tous les jours. En additionnant les points, cela permet de définir quatre quartiles de fréquence des symptômes globaux, hauts et bas.

Questionnaire	1 <sup>er</sup> quartile (points)	2 <sup>ème</sup> quartile (points)	3 <sup>ème</sup> quartile (points)	4 <sup>ème</sup> quartile (points)
Symptômes globaux n = 28	0-28	29-56	57-84	85-112
Symptômes hauts n = 11	0-11	12-22	23-33	34-44
Symptômes bas n = 17	0-17	18-34	35-51	52-68

La seconde partie du questionnaire porte sur les habitudes alimentaires (évitement du lactose, évitement du gluten, autres évitements), la consommation de médicaments de type anti-reflux, antidouleur, anti-constipant et/ou anti-diarrhéique, et les divers examens complémentaires réalisés le cas échéant chez un spécialiste.

Pour le carnet alimentaire, il a été demandé de noter tous les aliments et boissons consommés pendant trois jours, incluant un jour de week-end. Ces documents ont été retournés par enveloppe réponse à l'infirmière de la consultation du SEDh.

- 2) Chaque participante s'est présentée à la consultation du SEDh au CHUV deux semaines après avoir retourné les documents. Dans ce délai, les informations ont été analysées afin de pouvoir les compléter si nécessaire lors de l'entrevue. Participaient à la consultation l'infirmière de la consultation VM, une des deux diététiciennes CC ou NB, ainsi que l'étudiante en médecine VS. La consultation durait 45 à 60 minutes. VS a complété le questionnaire auprès des patientes. VM a procédé à une prise de sang incluant les paramètres suivants : formule sanguine simple (FSS), sodium (Na), potassium (K), protéine C réactive (CRP), pré-albumine, ferritine, aspartate amino transférase (ASAT), alanine amino transférase (ALAT), gamma glutamyl transférase ( $\gamma$ -GT), phosphatase alcaline, amylase, lipase, carnitine libre/totale, créatine, créatine kinase, créatinine, vitamine B12, vitamine D-25-OH, acide folique et thyroid-stimulating hormone (TSH). Un prélèvement urinaire (spot urinaire) a aussi été analysé : créatinine, urée, oxalate. CC ou NB ont mesuré par impédancemétrie les masses maigre et grasse.

## **2.1. Populations contrôles**

Afin de comparer l'IMC de notre cohorte avec celui de la population générale, nous avons utilisé la population constituée de  $n = 1110$  femmes, âgées de 18 à 75 ans, ayant participé à « L'étude nationale sur la nutrition menuCH 2014/2015 » (13), (14). Nous avons plus particulièrement ciblé nos comparaisons sur la tranche d'âge de 18 à 49 ans ( $n = 642$  femmes) correspondant à notre collectif de patientes. De même, nous avons comparé nos résultats



d'impédancemétrie à ceux des masses maigre et grasse d'une population européenne de n = 500 femmes âgées de 35 à 44 ans (15).

## **2.2. Analyse statistique**

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  déviation standard. Les valeurs extrêmes (min-max) figurent entre parenthèses. L'analyse statistique incluant le coefficient de corrélation de Pearson et les valeurs p associées ont été obtenues avec le programme GraphPad Prism.

## **3. Résultats**

### **3.1. Paramètres morphométriques**

Les paramètres cliniques et morphométriques de la population étudiée figurent au tableau 1. Il s'agit de 31 femmes âgées de  $34.6 \pm 9.2$  ans (20-52 ans), dont l'IMC moyen de  $22.7 \pm 6.0$  kg/m<sup>2</sup> (16.0-44.1 kg/m<sup>2</sup>) est comparable à celui de 24.1 kg/m<sup>2</sup> mesuré en 2014/2015 dans la population féminine suisse, âgée de 18 à 75 ans. Six des 31 patientes (19.4 %) présentent une insuffisance pondérale selon la classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (16) (IMC < 18.5 kg/m<sup>2</sup>), dont 3 légères (IMC  $\geq 17.0$  et < 18.5 kg/m<sup>2</sup>) et 3 modérées (IMC  $\geq 16.0$  et < 17.0 kg/m<sup>2</sup>) (figure 2). La corpulence est normale (IMC  $\geq 18.5$  et < 25.0 kg/m<sup>2</sup>) chez 18/31 patientes (58.1 %). Un excès pondéral (IMC  $\geq 25.0$  kg/m<sup>2</sup>) est présent chez 7/31 patientes (22.6 %) : 4 surpoids (IMC  $\geq 25.0$  et < 30.0 kg/m<sup>2</sup>), 2 obésités de classe I (IMC  $\geq 30.0$  et < 35.0 kg/m<sup>2</sup>) et 1 cas de classe III (IMC  $\geq 40.0$  kg/m<sup>2</sup>). En comparaison avec la population féminine suisse, l'insuffisance pondérale est proportionnellement beaucoup plus fréquente dans la population avec un SEDh (19.4 % vs 3.8 %), et en particulier dans la tranche d'âge de 35 à 49 ans (20.0 % vs 2.7 %) (figure 3a-b). La proportion d'excès pondéral entre 18 et 49 ans est comparable dans la population avec un SEDh comparée à la population suisse (23.3 % vs 24.6 %). La comparaison pour la tranche d'âge 50-64 ans n'a pas été possible en raison de la présence d'une seule patiente SEDh dans ce groupe.

Les masses maigre et grasse, estimées par impédancemétrie (excluant une patiente porteuse d'un pacemaker), sont comparables entre la cohorte de patientes avec un SEDh et une population féminine d'Europe centrale, respectivement  $43.9 \pm 4.9$  kg vs  $42.4 \pm 5$  kg et  $16.6 \pm 11.6$  kg vs  $17.5 \pm 6.2$  kg. La proportion de la masse maigre des 6 patientes avec un SEDh et un IMC  $< 18.5$  kg/m<sup>2</sup> est significativement plus élevée que celle des 24/31 patientes avec un IMC  $\geq 18.5$  kg/m<sup>2</sup> :  $85 \pm 10.5$  % vs  $71.5 \pm 8.17.4$  % ;  $p = 0.013$ , et celle de la masse grasse significativement plus basse :  $13.7 \pm 4.1$  % vs  $27.4 \pm 10.3$  % ;  $p = 0.003$  (figure 7a-b).

### **3.2. Manifestations digestives**

Sur les 28 manifestations digestives répertoriées dans le questionnaire, 11/28 (39.3 %) concernent l'œsophage et l'estomac et 17/28 (60.7 %) l'intestin grêle et le colon. La prévalence et la fréquence des symptômes digestifs hauts sont présentées à la figure 4a. Les 11 manifestations ont été rapportées à des fréquences diverses par 32-100 % des patientes, dont les éructations et le ballonnement gastrique chez 100 % des patientes. La prévalence et la fréquence des symptômes digestifs bas sont rapportées à la figure 4b. Le ballonnement, les flatulences, les coliques, l'évacuation incomplète des selles, la défécation urgente et les douleurs abdominales soulagées par la défécation sont rapportés par  $\geq 90$  % des patientes. L'inconfort abdominal et les gargouillements sont mentionnés par toutes les patientes.

La répartition en quartiles de fréquence des symptômes digestifs globaux/hauts/bas est représentée à la figure 5. La majorité des patientes se situent dans les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> quartiles (symptômes présents 1-3x/semaine), que ce soit pour le score global ou selon la localisation haute ou basse des symptômes. Quelques femmes figurent dans le 4<sup>ème</sup> quartile en raison de manifestations digestives hautes quotidiennes. Les symptômes qui sont scorés à 3 ou 4 ( $\geq 2x/semaine$ ) par plus de 50 % de notre population sont les suivants : ballonnement gastrique (80.6 %), ballonnement intestinal (74.2 %), inconfort abdominal (71.0 %), gargouillements (71.0 %), éructations (54.8 %), coliques (51.6 %) et flatulences (51.6 %).

### **3.2. Habitudes alimentaires**

Un tiers des patientes (11/31) ont consulté une diététicienne en raison de leurs symptômes digestifs. Grâce au questionnaire et au carnet alimentaire, nous disposons d'informations sur les évictions pratiquées.

#### **3.2.1. Lactose**

Dix patientes sur 31 ont effectué un test d'intolérance au lactose dans le passé. Seuls 2 sont revenus positifs. Cependant, 23/31 patientes (74.2 %) déclarent ne pas supporter le lactose ou uniquement en petite quantité. Parmi ces 23 patientes, CC objective une éviction stricte chez 9 patientes et partielle chez 2 autres. Ces 11 évictions incluent entre autres 4/8 patientes ayant présenté un test d'intolérance négatif ainsi que les 2 patientes positives pour une intolérance.

#### **3.2.2. Gluten**

Douze patientes rapportent avoir effectué un test d'intolérance au gluten, qui s'est révélé à chaque fois négatif. Par ailleurs, 9 patientes déclarent consommer des produits sans gluten. Parmi elles, CC objective 4 évictions strictes et 2 partielles. Ces 6 patientes suivent à la fois un régime sans gluten et sans lactose.

#### **3.2.3. Autres évictions alimentaires**

A partir des évictions alimentaires mentionnées par les patientes, CC a retrouvé les caractéristiques d'un régime d'épargne digestive (éviction) concernant les aliments suivants :

- Légumes riches en fibres et/ou à goût fort : poivron (27 % des patientes), légumineuses (17 %), ail (13 %), oignon (13 %), concombre (7 %), aubergine (7 %), épinard (7 %), fruits (20 %).
- Graisses/produits gras (16 % éviction et 45 % limitation quantitative).
- Epices (10 %).

CC a également objectivé les évictions suivantes :

- Viande (13 %) et poisson (10 %).
- Œufs (10 %).

### **3.3. Médication**

Le questionnaire a révélé que 25/31 patientes (80.6 %) prennent des médicaments à but antalgique, régulièrement (16/25) ou occasionnellement (9/25). Les 4 classes couramment utilisées sont les analgésiques mineurs (dont paracétamol et métamizole), les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (ibuprofène), les opioïdes (dont tramadol) et les spasmolytiques, en mono (9/25), bi (10/25), tri (3/25) ou quadrithérapie (3/25). La moitié des patientes (16/31 ; 51.6 %) reçoivent un traitement antiacide à base d'inhibiteur de la pompe à proton (IPP), de pansement gastrique et/ou de prokinétique. Dix patientes (32.3 %) prennent un traitement anti-diarrhéique, et 11 (35.5 %) anti-constipant. Finalement, 13/31 patientes (41.9 %) ont fait appel à la médecine alternative (13 modalités différentes).

### **3.4. Investigations digestives**

Vingt-sept patientes (87.1 %) ont consulté un gastro-entérologue, suite à quoi des investigations ont été pratiquées chez 25 d'entre-elles :

- Coloscopie, 20/25 : 2 polyposes, 1 diverticulose.
- Gastroskopie, 19/25 : 6 hernies hiatales, 3 gastrites.
- Scanner abdominal, 6/25 : sans anomalie digestive.
- Imagerie à résonance magnétique (IRM) abdominale, 5/25 : sans anomalie digestive.
- Exploration par mini-caméra, 4/25 : 1 ulcère.
- Laparoscopie exploratrice, 6/25 : 1 appendicite aiguë, 2 endométrioses, 1 hernie inguinale.

Cinq de ces 6 investigations ont été effectuées chez 3 patientes.

### **3.5. Bilans sanguin et urinaire**

Une ou plusieurs anomalies sanguines et/ou urinaires ont été mises en évidence chez 14/31 patientes (45.2 %). Il s'agit principalement d'un déficit en acide folique n = 6, en vitamine B12 n = 2 et/ou en vitamine D n = 2, d'hypokaliémie n = 2 ainsi que d'une hyperoxalurie prononcée (> 400 µmol/l) n = 5.

### 3.6. Corrélations

L'analyse univariée n'a pas révélé de corrélation dans la cohorte des  $n = 31$  patientes entre le score des manifestations digestives globales/hautes/basses et l'IMC (figure 6a-c), la masse maigre, et les marqueurs de nutrition/métabolisme protidique : carnitine libre, carnitine totale, créatine plasmatique, méthylmalonate. De même, nous n'avons pas objectivé de corrélation entre l'IMC et la masse maigre, la masse grasse, et les marqueurs de nutrition/métabolisme protidique : pré-albumine, carnitine totale, créatine plasmatique, potassium et/ou urée urinaire et oxalurie.

Il n'y a pas non plus de différence significative ( $p < 0.05$ ) entre le sous-groupe des IMC  $< 18.5 \text{ kg/m}^2$  ( $17.0 \pm 0.7 \text{ kg/m}^2$ ; 6/31 patientes) et le sous-groupe des IMC  $> 18.5 \text{ kg/m}^2$  ( $24.0 \pm 4.2 \text{ kg/m}^2$ ; 25/31 patientes) concernant le score des manifestations digestives globales/hautes/basses et les marqueurs de nutrition/métabolisme protidique : pré-albumine, carnitine totale, créatine plasmatique, potassium et/ou urée urinaire et oxalurie.

Cependant, nous avons objectivé une différence statistiquement significative entre la masse maigre du sous-groupe IMC  $< 18.5 \text{ kg/m}^2$  et celle du sous-groupe IMC  $> 18.5 \text{ kg/m}^2$ , ainsi que pour la masse grasse (figure 7a-b). Il n'y a pas de différence significative entre l'IMC du sous-groupe des patientes ( $n = 11$ ) faisant une éviction de gluten et/ou lactose et celui des patientes ( $n = 20$ ) consommant régulièrement ces 2 nutriments.

#### 4. Discussion

Notre étude a pour but d'évaluer l'impact des troubles digestifs sur les paramètres morphométriques dans une cohorte de patientes avec un SEDh. Elle démontre principalement que la prévalence de l'insuffisance pondérale est environ quatre fois plus élevée dans une population de patientes avec un SEDh, âgées entre 18 et 49 ans, comparé à un échantillon de la population féminine suisse du même âge (13), (14). Cependant, la composition corporelle des patientes avec un SEDh, définie par la répartition de la masse maigre et grasse, est comparable à une population contrôle de femmes d'Europe centrale (15).

La très forte prédominance féminine chez les patients atteints d'un SEDh se reflète également dans notre étude. La patientèle suivie à la consultation ambulatoire du SEDh au CHUV est composée exclusivement de femmes. Concernant la prévalence des manifestations digestives dans le SEDh, elle varie entre 30-85 % selon les études (5), (17), (18), (19), (20). La cohorte de notre étude a été sélectionnée en fonction de la présence de telles manifestations. Les troubles digestifs hauts et bas se retrouvent en fréquence comparable chez les patientes de l'étude. Les symptômes rapportés avec une fréquence minimum de 2x/semaine par plus de la moitié de notre population sont les ballonnements (87.1 %), l'inconfort abdominal (71.0 %), les gargouillements (71.0 %), les éructations (54.8 %), les coliques (51.6 %) ainsi que les flatulences (51.6 %). Ces résultats sont comparables à ceux rapportés dans la littérature (tableau 2). Nous avons en particulier retrouvé un syndrome de l'intestin irritable, selon les critères de Rome III (21), chez 80-90 % de nos patientes. Ce résultat est beaucoup plus élevé que les 30-50 % de cas observés généralement dans le SEDh (5), (12), (17), (22). A nouveau, le recrutement de notre étude, centré sur les troubles digestifs, explique cette différence. Pour comparaison, seuls 5 % de la population générale française sont atteints d'un syndrome de l'intestin irritable (23). De manière générale, les symptômes digestifs tendent à devenir plus fréquents avec l'âge (7), contrairement à l'hypermobilité articulaire qui diminue (24). Il a été établi que la symptomatologie digestive du SEDh est essentiellement d'origine fonctionnelle (25).

En raison de la prévalence et de la fréquence élevées des manifestations digestives, nous avons constaté davantage de cas d'évictions alimentaires spontanées et/ou après conseil diététique dans notre cohorte de patientes atteintes d'un SEDh comparé à la population féminine suisse (14). En effet, environ 4 % des femmes suisses suivent un régime sans lactose comparé à 35.5 % des patientes de notre cohorte SEDh, et ce bien qu'une intolérance n'ait été formellement démontrée que chez 6.5 % d'entre-elles. De même, environ 2 % des femmes suisses évincent le gluten de leur alimentation (14) contre 19.4 % des patientes dans notre étude, alors qu'aucune maladie cœliaque n'a été identifiée dans notre collectif. Dans la population générale, la prévalence de la maladie cœliaque est estimée à 1 % environ (26), soit comparable à celle des femmes qui pratiquent une éviction en Suisse. Il est à relever que deux études différentes ont rapporté une proportion de 20-30 % de cas de maladie cœliaque dans une population avec un SEDh (27), (28). De manière intéressante, une étude française a relevé une intolérance subjective au gluten chez 5 % des individus d'un échantillon de la population générale, et ce en l'absence de maladie cœliaque sous-jacente (26). Ces auteurs proposent de considérer une 3<sup>ème</sup> entité, en plus de l'allergie IgE-médiée au blé et de la maladie cœliaque : la sensibilité non cœliaque au gluten. Elle est caractérisée par une authentique intolérance au gluten en dehors de toute maladie cœliaque et présente un tableau clinique très proche de celui du syndrome de l'intestin irritable (26). Le mécanisme en cause pourrait être dû à une augmentation de la perméabilité intestinale suivie d'une stimulation des macrophages intra-pariétaux entraînant la production de cytokines pro-inflammatoires. Ce type d'intolérance pourrait également être en cause dans le SEDh et expliquer la prévalence élevée de patientes pratiquant une éviction du gluten dans notre population. Dès lors, l'éviction du lactose et/ou du gluten devrait être proposée à tout patient symptomatique avec un SEDh, et ce en l'absence de diagnostic formel d'intolérance. Afin de limiter l'inconfort abdominal, Castori et al. (25) ont également proposé une fragmentation des repas, un apport régulier en fibres, et l'éviction des aliments stimulant la sécrétion gastrique et la motilité intestinale.

L'analyse univariée n'a révélé aucune corrélation entre l'IMC et la fréquence des troubles digestifs hauts et/ou bas ainsi que les paramètres métaboliques mesurés au laboratoire, dont la

pré-albumine. Les patientes avec un IMC < 18.5 kg/m<sup>2</sup> et une répartition corporelle modifiée (pourcentage de masse maigre significativement augmenté et de masse grasse diminué) sont exposées aux risques généraux de la dénutrition (aménorrhée, faiblesse musculaire, complications cardiaques, ...) (29). C'est probablement l'addition de symptômes digestifs, d'intolérances et d'évictions alimentaires ainsi que les douleurs chroniques musculo-squelettiques qui agissent sur l'appétit, l'équilibre nutritionnel et *in fine* l'IMC des patients avec un SEDh. Le retentissement psychologique du SEDh est également un facteur important à prendre en compte.

Les douleurs abdominales, et la consommation d'antalgiques qui en découle, sont un problème prépondérant, sans stratégie thérapeutique établie à ce jour. Les patients avec un SEDh s'exposent aux effets indésirables des médicaments, pour un bénéfice limité. Les opioïdes en particulier favorisent la constipation, ainsi que la sensation de satiété précoce (30), manifestation ressentie  $\geq 2x$ /semaine par 12/31 (38.7 %) de nos patientes, dont 5 des 12 consomment des opioïdes. Dans notre cohorte, 51.6 % des patientes ont recours à un traitement contre le reflux et les brûlures d'estomac, en majorité un IPP. Cette proportion est comparable à ce qui est rapporté dans la littérature (5). Cependant, certains patients atteints de reflux gastro-œsophagien et/ou de gastrite restent symptomatiques malgré la prise d'IPP et/ou d'antihistaminique H2 (30). Nous avons fait la même observation chez 13 patientes souffrant de brûlures gastriques  $\geq 2x$ /semaine, dont 9 sont pourtant sous traitement, sans efficacité. Zeitoun et Lefèvre (20) proposent un traitement par IPP à haute dose, associé au besoin à un pansement gastrique. Les nausées sont également difficiles à contrôler, en raison d'une réponse insuffisante aux prokinétiques habituels (20). De plus, les ballonnements et douleurs abdominales sont généralement réfractaires aux spasmolytiques conventionnels (20). Quant à la prise d'anti-constipant et d'anti-diarrhéique, près de la moitié de nos patientes sous traitement restent symptomatiques. Dans le SEDh, la prise en charge de la constipation nécessite des doses de laxatifs plus élevées que la dose standard (20). De manière plus générale, la prise en charge des symptômes gastro-intestinaux fonctionnels est rendue complexe en raison de l'absence de stratégie thérapeutique validée et d'une résistance



particulière aux traitements pharmacologiques à doses standards (25). Il est ainsi primordial d'exclure en premier lieu toute anomalie potentiellement traitable, telle que l'intolérance au lactose, la maladie cœliaque et/ou une infection à H. Pylori (25). En l'absence de cause organique, la mise en place de mesures diététiques semble être l'attitude la plus adaptée pour ces patients (25). En effet, deux études ont rapporté un effet bénéfique des compléments alimentaires sur la sévérité des symptômes de patients avec SEDh (25), (31). Chez les patients présentant les caractéristiques du syndrome de l'intestin irritable et/ou d'une intolérance au gluten sans coeliakie, la recommandation d'un régime FODMAP (Fructose, Oligosaccharides, Disaccharides, Monoamines, Polyols) pourrait s'avérer bénéfique (32). En revanche, les probiotiques et prébiotiques n'ont pas révélé d'efficacité particulière dans la prise en charge des troubles fonctionnels (33), (34).

De nombreux examens complémentaires ont été réalisés chez nos patientes chroniquement symptomatiques afin d'exclure une cause organique sous-jacente. Cependant, dans un contexte de troubles fonctionnels prépondérants, la plupart de ces examens n'apportent pas d'éclairage particulier. Néanmoins, chez des patients avec un diagnostic de SEDh et des symptômes digestifs, une cause organique est mise en évidence chez 1/4 des patients (10), dont des hernies hiatales, des gastrites et/ou des reflux (5), (12). Ces pathologies sont le plus souvent rapportées chez des patients symptomatiques avec un SEDh (5), (12). Sur 60 examens digestifs (coloscopie, gastroscopie, CT-scan, IRM, mini-caméra et laparoscopie) effectués chez nos patientes, seuls 9 (6 hernies hiatales et 3 gastrites) ont apporté une explication plausible ou partielle à leur symptomatologie digestive (15.0 %). Bien que la gastroscopie puisse avoir un risque théorique de perforation plus élevé chez les patients avec un SEDh, une étude récente a infirmé ce risque et souligne l'intérêt de cet examen pour détecter un œsophage de Barrett dans cette population avec prévalence élevée de reflux (12). Concernant l'appareil digestif bas, on trouve une diverticulose chez une seule de nos patientes, ce qui paraît faible par rapport aux 10 % rapportés dans la littérature et établis à partir d'une large population de patients (5). La prévalence de la diverticulose colique, estimée à 50 % chez les individus de plus de 60 ans dans les pays industrialisés, augmente avec l'âge. Sa

découverte chez de jeunes adultes doit faire suspecter une affection prédisposante, telle une maladie du tissu conjonctif (35). La fréquence de la polypose est comparable dans notre échantillon (2/20) à celle rapportée dans la littérature (5).

Finalement, plusieurs études (5), (10), (20), (30) ont démontré des perturbations de la vidange gastrique et du transit, que ce soit sous forme d'accélération ou de ralentissement. Ceci corrobore nos observations qui n'ont objectivé que de rares cas d'atteinte organique dans ce contexte de troubles fonctionnels sous-jacents.

Finalement, les manifestations digestives de nos patientes avec un SEDh n'ont eu aucun retentissement significatif sur les paramètres métaboliques/biologiques et en particulier sur la pré-albumine. La fréquence des déficits en acide folique et/ou en vitamine B12 n'est pas plus élevée dans notre cohorte que dans la population générale (36). L'hyperoxalurie observée chez 16.1 % de nos patientes peut refléter une insuffisance des apports en calcium (régime sans lactose et sans suppléments en calcium) et/ou des diarrhées chroniques. C'est un facteur de risque pour la formation de lithiases urinaires oxalo-calciques (37).

## **5. Limitations de l'étude**

Nous relevons plusieurs limitations à notre étude. La taille du collectif de l'étude (31 patientes) implique une marge d'erreur statistique relativement importante. Une certaine prudence reste dès lors de mise quant à une généralisation des interprétations. Par rapport au questionnaire, les symptômes digestifs investigués ne correspondent pas à une liste de symptômes reconnue et validée. S'ensuit une certaine difficulté pour les comparaisons avec la littérature. Les questions intégrant plusieurs informations ne permettent pas une distinction dans la réponse entre les différents éléments évoqués. Nous n'avons pas recherché les rapports officiels des examens complémentaires, nous avons uniquement traité les informations transmises par les patientes, qui peuvent comporter certains flous. Les types de tests réalisés pour les intolérances au lactose et au gluten n'ont pas été documentés systématiquement, les patientes n'étant pas toujours informées quant au test spécifique entrepris.

## **6. Conclusion**

Malgré la haute fréquence des symptômes digestifs, nous n'objectivons pas de corrélations entre les manifestations digestives globales/hautes/basses et l'IMC, bien que ces dernières entraînent plusieurs évictions alimentaires, dont principalement le lactose et le gluten. Ces habitudes alimentaires n'ont pas montré de répercussions significatives sur les marqueurs biologiques. Cependant, le SEDh expose environ 20 % des femmes atteintes à une insuffisance pondérale, proportion quatre à cinq fois plus importante que dans la population générale. Au vu du faible rendement des examens complémentaires, nous préconisons de rester raisonnable face à l'investigation de ces patientes malgré les symptômes digestifs prépondérants. A ce stade, une meilleure compréhension de la physiopathologie permettrait de mieux appréhender cette pathologie, notamment quant aux possibilités de traitement. Quant à la douleur (articulaire et extra-articulaire), elle constitue un problème majeur dans cette population et nécessiterait une approche multidisciplinaire.

## 7. Bibliographie

1. Wikiversité. Tissus conjonctifs : Constituants : fibres et cellules [Internet]. 2017 [cité 1 sept 2017]. Disponible sur: [https://fr.wikiversity.org/wiki/Tissus\\_conjonctifs/Constituants\\_:\\_fibres\\_et\\_cellules](https://fr.wikiversity.org/wiki/Tissus_conjonctifs/Constituants_:_fibres_et_cellules)
2. 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.* 28 avr 1998;77(1):31-7.
3. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* mars 2017;175(1):8-26.
4. Hamonet C. Le site du Professeur Claude Hamonet : Informations concernant le syndrome d'Ehlers- Danlos (SED) [Internet]. 2002 [cité 1 juill 2017]. Disponible sur: <http://claudio.hamonet.free.fr/fr/sed.htm>
5. Nelson AD, Mouchli MA, Valentin N, Deyle D, Pichurin P, Acosta A, et al. Ehlers Danlos syndrome and gastrointestinal manifestations: a 20-year experience at Mayo Clinic. *Neurogastroenterol Motil.* nov 2015;27(11):1657-66.
6. Hamonet C. Maladie ou syndrome d'Ehlers-Danlos : une entité clinique, d'origine génétique, mal connue, dont la rareté doit être remise en question [Internet]. 2013 [cité 1 sept 2017]. Disponible sur: [http://claudio.hamonet.free.fr/fr/art\\_sed.htm](http://claudio.hamonet.free.fr/fr/art_sed.htm)
7. Castori M, Sperduti I, Celletti C, Camerota F, Grammatico P. Symptom and joint mobility progression in the joint hypermobility syndrome (Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type). *Clin Exp Rheumatol.* déc 2011;29(6):998-1005.
8. Castori M, Camerota F, Celletti C, Grammatico P, Padua L. Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and the excess of affected females: possible mechanisms and perspectives. *Am J Med Genet A.* sept 2010;152A(9):2406-8.
9. Fikree A, Grahame R, Aktar R, Farmer AD, Hakim AJ, Morris JK, et al. A prospective evaluation of undiagnosed joint hypermobility syndrome in patients with gastrointestinal symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* oct 2014;12(10):1680-1687.e2.
10. Zarate N, Farmer AD, Grahame R, Mohammed SD, Knowles CH, Scott SM, et al. Unexplained gastrointestinal symptoms and joint hypermobility: is connective tissue the missing link? *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* mars 2010;22(3):252-e78.
11. Manning J, Korda A, Benness C, Solomon M. The association of obstructive defecation, lower urinary tract dysfunction and the benign joint hypermobility syndrome: a case-control study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* juin 2003;14(2):128-32.
12. Zeitoun J-D, Lefèvre JH, de Parades V, Séjourné C, Sobhani I, Coffin B, et al. Functional Digestive Symptoms and Quality of Life in Patients with Ehlers-Danlos Syndromes: Results of a National Cohort Study on 134 Patients. Karhausen J, éditeur. *PLoS ONE.* 22 nov 2013;8(11):e80321.
13. Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires OSAV. Indice de masse corporelle (IMC) en Suisse en 2014 et 2015. *Enq Natl Sur L'alimentation MenuCH* [Internet]. Disponible sur: [https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:zmsPQyc7S2IJ:https://www.blv.admin.ch/dam/blv/fr/dokumente/lebensmittel-und-ernaehrung/ernaehrung/fachinformation-BMI2.pdf.download.pdf/Fachinformation\\_menuCH\\_BMI\\_def\\_FR.pdf+&cd=3&hl=fr&ct=clnk&gl=ch](https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:zmsPQyc7S2IJ:https://www.blv.admin.ch/dam/blv/fr/dokumente/lebensmittel-und-ernaehrung/ernaehrung/fachinformation-BMI2.pdf.download.pdf/Fachinformation_menuCH_BMI_def_FR.pdf+&cd=3&hl=fr&ct=clnk&gl=ch)

14. Bochud M, Chatelan A, Blanco J-M, Beer-Borst S. Anthropometric characteristics and indicators of eating and physical activity behaviors in the Swiss adult population. 2017 [cité 27 sept 2017]; Disponible sur: <https://www.blv.admin.ch/dam/blv/de/dokumente/lebensmittel-und-ernaehrung/ernaehrung/menuch-bericht.pdf.download.pdf/menuch-bericht.pdf>
15. Kyle UG, Genton L, Slosman DO, Pichard C. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* août 2001;17(7-8):534-41.
16. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Obésité et surpoids Aide-mémoire N°311 Octobre 2017 [Internet]. 2017 [cité 1 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/>
17. Castori M, Camerota F, Celletti C, Danese C, Santilli V, Saraceni VM, et al. Natural history and manifestations of the hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome: a pilot study on 21 patients. *Am J Med Genet A.* mars 2010;152A(3):556-64.
18. Castori M, Morlino S, Dordoni C, Celletti C, Camerota F, Ritelli M, et al. Gynecologic and obstetric implications of the joint hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type) in 82 Italian patients. *Am J Med Genet A.* sept 2012;158A(9):2176-82.
19. Hakim AJ. Non-musculoskeletal symptoms in joint hypermobility syndrome. Indirect evidence for autonomic dysfunction? *Rheumatology.* 8 juin 2004;43(9):1194-5.
20. Zeitoun J-D, Lefèvre J. Les manifestations digestives au cours des syndromes d'Ehlers-Danlos. *J Réadapt Médicale Prat Form En Médecine Phys Réadapt.* févr 2016;36(1):67-8.
21. Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut.* déc 2007;56(12):1770-98.
22. Mohammed SD, Lunniss PJ, Zarate N, Farmer AD, Grahame R, Aziz Q, et al. Joint hypermobility and rectal evacuatory dysfunction: an etiological link in abnormal connective tissue? *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* oct 2010;22(10):1085-e283.
23. Dapoigny M, Bellanger J, Bonaz B, Bruley des Varannes S, Bueno L, Coffin B, et al. Irritable bowel syndrome in France: a common, debilitating and costly disorder. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* oct 2004;16(10):995-1001.
24. Grahame R. Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related? *Arch Dis Child.* févr 1999;80(2):188-91.
25. Castori M, Morlino S, Pascolini G, Blundo C, Grammatico P. Gastrointestinal and nutritional issues in joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome, hypermobility type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* mars 2015;169(1):54-75.
26. Ducrotte P, Melchior C. Intolérance et allergie au gluten : où en est-on ? À qui doit-on proposer un régime sans gluten ? *J Int Médecine* [Internet]. 06/16; Disponible sur: <http://proaidautisme.org/intolerance-et-allergie-au-gluten-ou-en-est-on-a-qui-doit-on-proposer-un-regime-sans-gluten-p-ducrotte-c-melchior-service-dhepato-gastroenterologie-umr-1073-chu-charles-nicolle-r/>
27. Danese C, Castori M, Celletti C, Amato S, Lo Russo C, Grammatico P, et al. Screening for celiac disease in the joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. *Am J Med Genet A.* sept 2011;155(9):2314-6.
28. Fikree A, Aktar R, Grahame R, Hakim AJ, Morris JK, Knowles CH, et al. Functional gastrointestinal disorders are associated with the joint hypermobility syndrome in secondary care: a case-control study. *Neurogastroenterol Motil.* avr 2015;27(4):569-79.
29. Collégiale des Universitaires en Hépatogastro-Entérologie (CDU-HGE). Item 110 : Besoins nutritionnels et apports alimentaires de l'adulte [Internet]. 2009 [cité 1 juill 2017].

Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/hepato-gastro-  
enterologie/enseignement/item110/site/html/3\\_2.html](http://campus.cerimes.fr/hepato-gastro-<br/>enterologie/enseignement/item110/site/html/3_2.html)

30. Levy HP. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. GeneReviews™Internet Seattle WA [Internet]. 1993 [cité 27 sept 2017]; Disponible sur: <http://newtons-online.net/documents/EDS%20b.pdf>

31. Tinkle BT. Joint hypermobility handbook: a guide for the issues & management of Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and the hypermobility syndrome. Greens Fork, IN: Left Paw Press; 2010.

32. Fikree A, Chelimsky G, Collins H, Kovacic K, Aziz Q. Gastrointestinal involvement in the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* mars 2017;175(1):181-7.

33. Whelan K, Quigley EMM. Probiotics in the management of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* mars 2013;29(2):184-9.

34. Whelan K. Probiotics and prebiotics in the management of irritable bowel syndrome: a review of recent clinical trials and systematic reviews. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* nov 2011;14(6):581-7.

35. Defuentes G, Damiano J, Moulin O, Hervouet M, Zing E, Berets O. Colite diverticulaire droite révélatrice d'un syndrome d'Ehlers-Danlos. *Presse Médicale.* déc 2004;33(22):1591-2.

36. Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA.* 7 mai 2008;299(17):2027-36.

37. Barbey F, Cachat F, Nguyen Q-V, Rotman S, Burnier M, Daudon M. [Massive hyperoxaluria]. *Rev Med Suisse Romande.* août 2004;124(8):477-82.

## 8. Annexes

	0	1	2	3	4
1. mangé sans appétit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ressenti des douleurs dans le thorax et/ou le dos en avalant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. présenté des régurgitations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ressenti des brûlures d'estomac	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ressenti des brûlures rétro-sternales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. eu des éructations (renvois, rots)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. présenté un ballonnement gastrique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ressenti des nausées pendant les repas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. vomi des aliments non digérés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ressenti une plénitude de l'estomac dès le début du repas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. dû fractionner vos repas sur la journée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. souffert de douleurs abdominales diffuses / spasmes (coliques)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. souffert de ballonnement intestinal après les repas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. souffert de constipation (0-2 selles/semaine)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. présenté des selles dures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. eu l'impression d'une évacuation incomplète des selles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. recouru à une manœuvre manuelle de vidange des selles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. présenté des diarrhées (plus de 3 selles liquides par jour)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. présenté une alternance de constipation/diarrhées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. ressenti un inconfort abdominal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. eu des gargouillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. souffert de douleurs abdominales soulagées par la défécation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. eu des émissions gênantes/importantes de gaz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. eu un besoin urgent d'aller à selles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. eu de l'incontinence fécale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. observé du sang sur les selles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. remarqué du mucus sur les selles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. présenté un prolapsus rectal (extériorisation de la muqueuse anale)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figure 1 : Questionnaire « manifestations digestives du syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile ».

<b>Paramètres</b>	<b>SEDh</b>	<b>contrôles</b>
Nombre	31	<sup>1</sup> 1110
Age, ans	34.6±9.2	<sup>1</sup> 18-75
Taille, cm	163.8±4.3	<sup>2</sup> 163.8±6.1
Poids, kg	60.6±15.0	<sup>2</sup> 58.7±7.9
IMC, kg/m <sup>2</sup>	23.0±6.0	<sup>1</sup> 24.1
IMC < 18.5 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	6/31 (19.4)	
IMC ≥ 18.5 et < 25.0 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	18/31 (58)	
IMC ≥ 25.0 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	7/31 (22)	
IPM : masse grasse, %	24.6±10.9	<sup>2</sup> 26.6±5.6
IPM : masse grasse, kg	16.6±11.6	<sup>2</sup> 17.5±6.2
IPM : masse maigre, %	74.2±10.7	
IPM : masse maigre, kg	43.9±4.9	<sup>2</sup> 42.4±4.5

Tableau 1 : caractéristiques cliniques et morphométriques des patientes de la cohorte avec un SEDh.

<sup>1</sup>population contrôle féminine suisse 2014/2015 (13), (14).

<sup>2</sup>population contrôle féminine d'Europe centrale (15).

SEDh : syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile ; IMC : indice de masse corporelle ; IPM : impédancemétrie



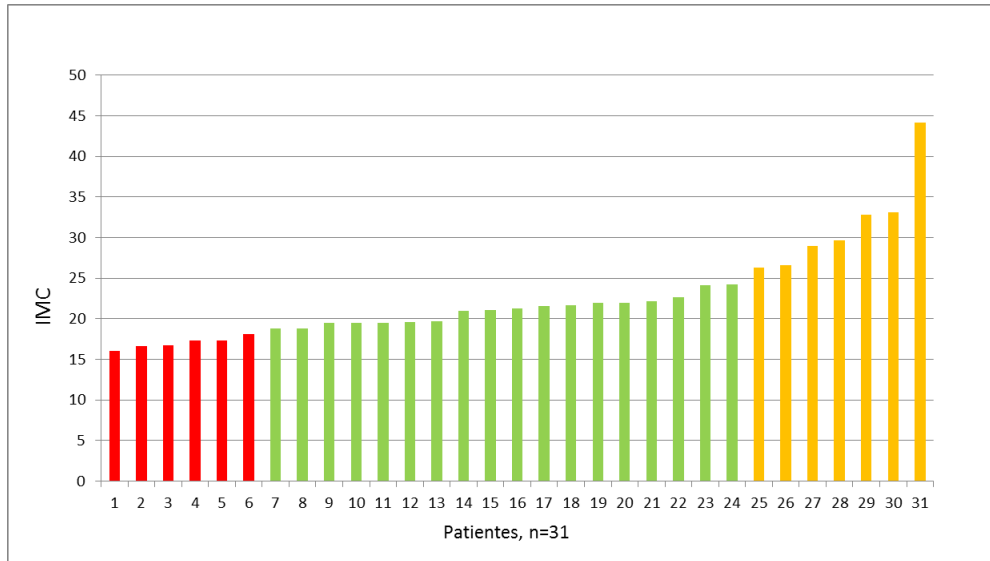
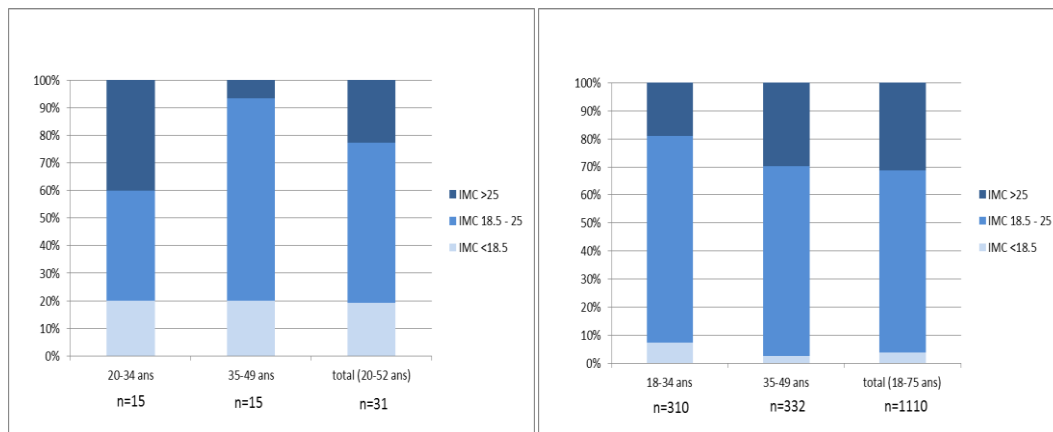


Figure 2 : Distribution des indices de masse corporelle des n = 31 patientes avec un syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile.



A

B

Figure 3a et b : répartition de l'indice de masse corporelle en fonction de l'âge.

- (A) population des n = 31 femmes avec syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile.
- (B) population féminine suisse 2014/2015 (13), (14).

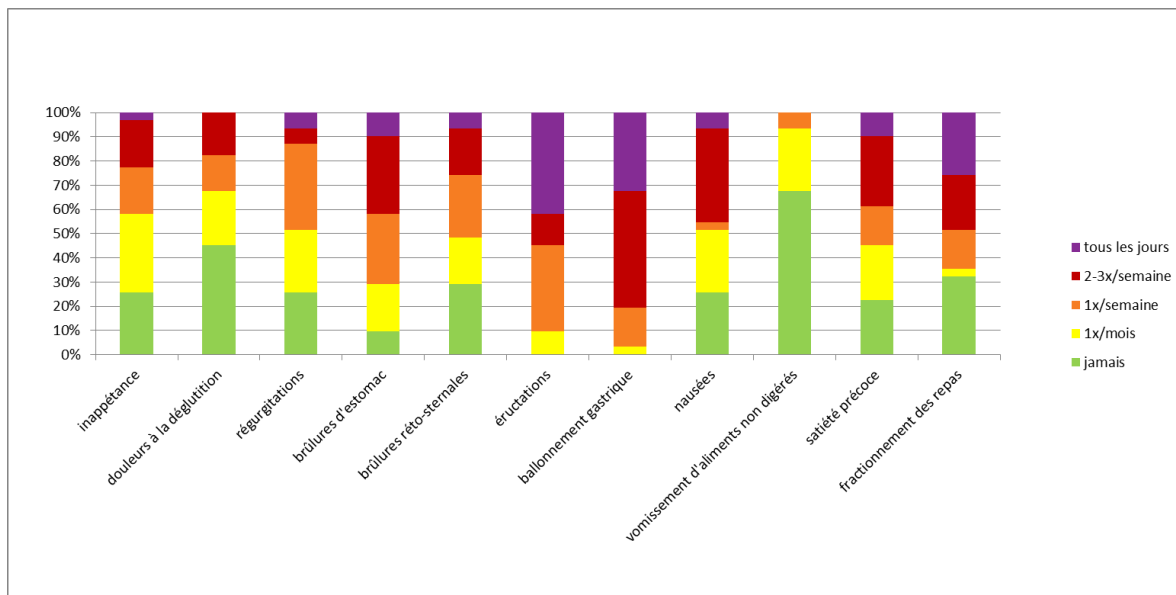


Figure 4a : prévalence et fréquence des manifestations digestives hautes des n = 31 patientes avec un syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile.

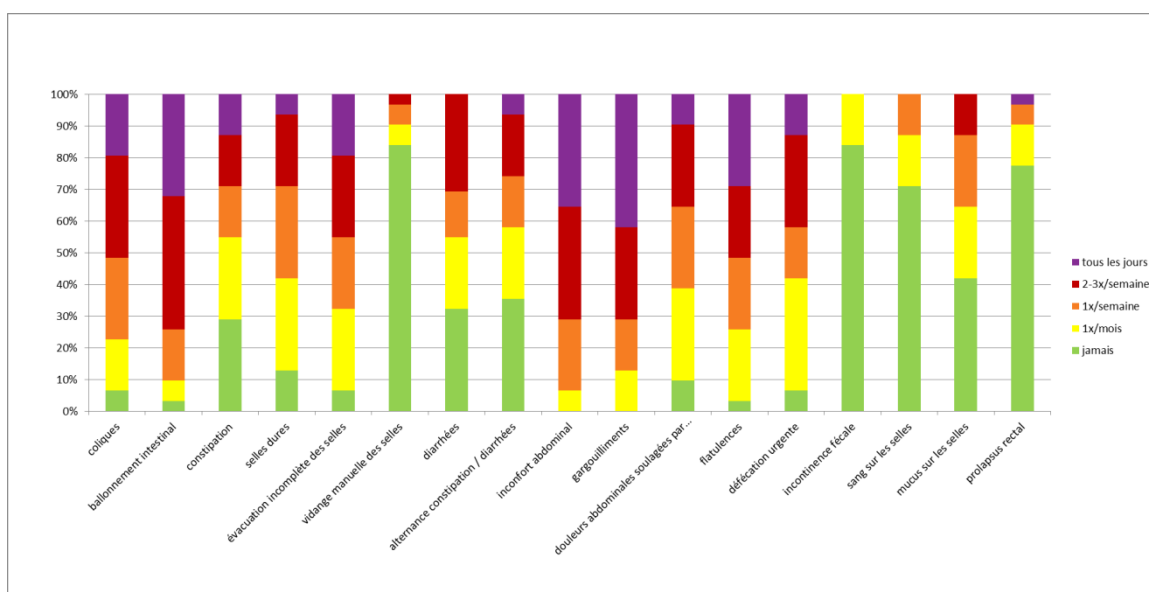


Figure 4b : prévalence et fréquence des manifestations digestives basses des n = 31 patientes avec un syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile.

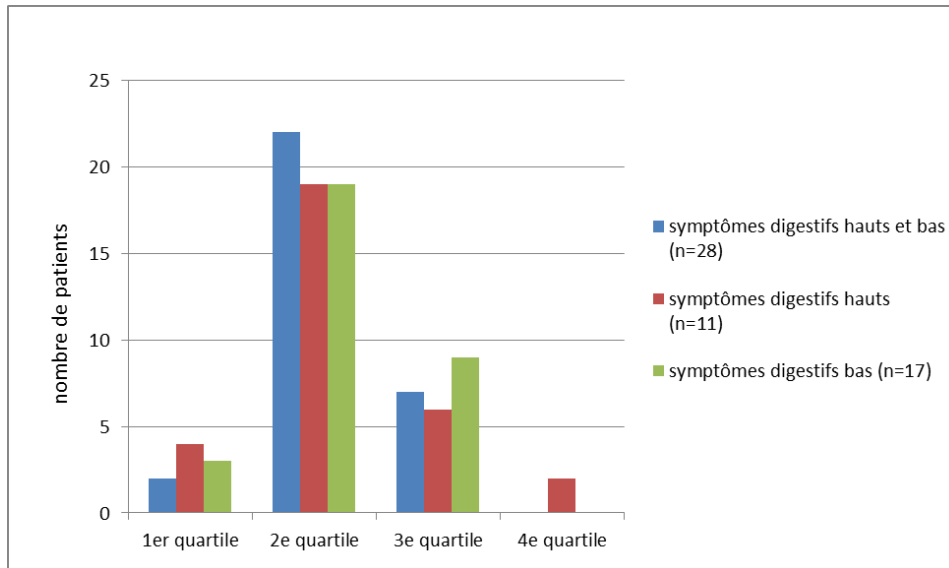


Figure 5 : répartition des patientes avec un syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile selon les quartiles de fréquence de leurs symptômes digestifs globaux/hauts/bas.

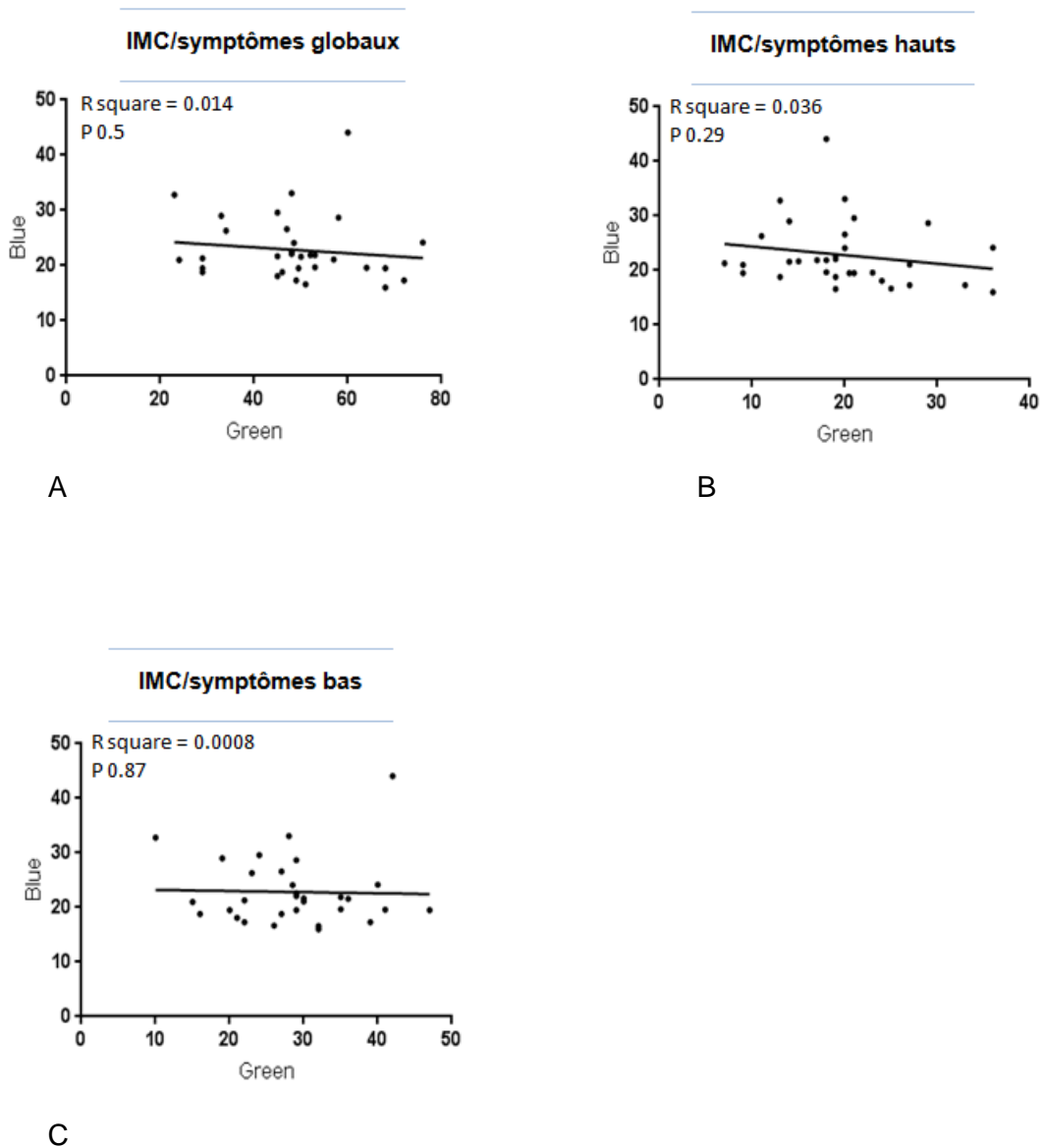


Figure 6a, b, et c :

- A) Absence de corrélation entre la fréquence des symptômes digestifs globaux et l'IMC chez les n = 31 femmes avec syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile.
- B) Absence de corrélation entre la fréquence des symptômes digestifs hauts et l'IMC chez les n = 31 femmes avec syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile.
- C) Absence de corrélation entre la fréquence des symptômes digestifs bas et l'IMC chez les n = 31 femmes avec syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile.

IMC : indice de masse corporelle

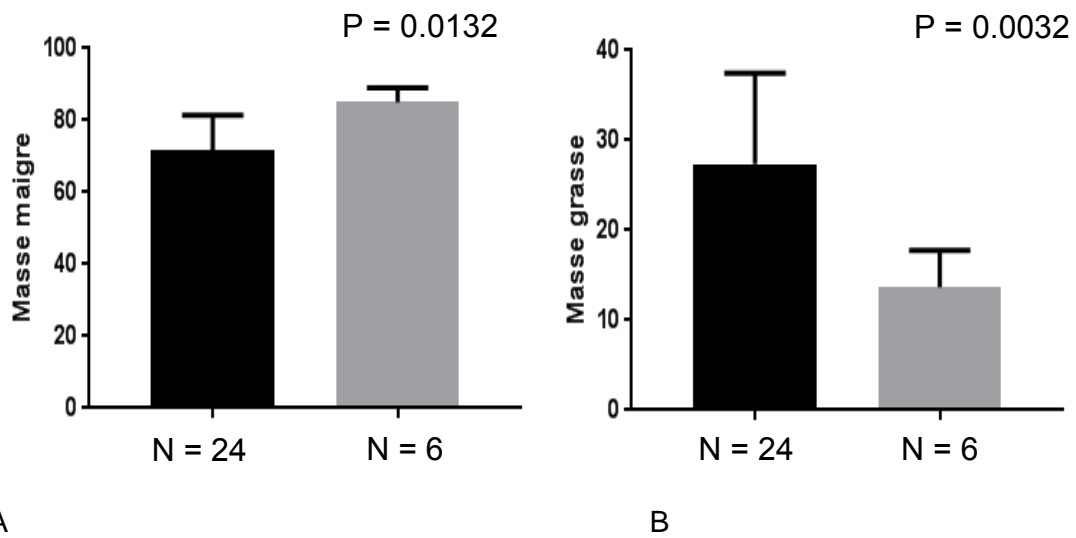


Figure 7 a et b :

- A) La masse maigre des n = 6 patientes avec  $IMC < 18.5 \text{ kg/m}^2$  est significativement plus élevée que celle des n = 24 patientes avec  $IMC \geq 18.5 \text{ kg/m}^2$ .
- B) La masse grasse des n = 6 patientes avec  $IMC < 18.5 \text{ kg/m}^2$  est significativement plus basse que celle des n = 24 patientes avec  $IMC \geq 18.5 \text{ kg/m}^2$ .

Symptômes	% dans la littérature	% dans notre population SEDh
Reflux = régurgitations et/ou brûlures d'estomac	38 % (7), 48 % (4.39), 57.1 % (4.6), 79.3 % (8)	41.9 %
Régurgitations	4.1 % (7), 68.7 % (8)	12.9 %
Nausées	44.3 % (7), 57 % (4.39), 70.8 % (8)	45 %
Ballonnement (gastrique et intestinal confondus)	17 % (7), 57 % (4.39)	80.6 %
Douleurs abdominales (regroupe coliques et inconfort abdominal)	56.1 % (7), 61.9 % (4.6), 75 % (4.28), 81 % (4.39), 85.7 % (4.6)	67.7 %
Constipation	36 % (8), 38 % (4.39), 42.4 % (7), 66.2 % (4.11)	29 %
Diarrhées	14 % (4.39), 22.5 % (7), 63.7 % (4.11)	31 %
Prolapsus rectal	3.7 % (7)	3.2 %

Tableau 2 : Comparaison de la prévalence de certaines manifestations digestives hautes et basses entre notre cohorte de n = 31 patientes avec un syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile (SEDh) et les résultats rapportés dans la littérature.