Optimisation de la prise en charge par l'activité physique des patients atteints d'un syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile

Adrien Hakimi

▶ **To cite this version:**

Adrien Hakimi. Optimisation de la prise en charge par l'activité physique des patients atteints d'un syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile. Santé. Université de Lille, 2022. Français. NNT : 2022ULILS022 . tel-03945230

HAL Id: tel-03945230

https://theses.hal.science/tel-03945230v1

Submitted on 18 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Lille
Faculté des Sciences du Sport et de l'Éducation Physique

THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur de l'Université de Lille en Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Optimisation de la prise en charge par l'activité physique des patients atteints d'un syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile.

Soutenue publiquement par

Adrien HAKIMI

Le 06/10/2022

Présentée devant le Jury composé de :

M. Boris BIENVENU	*Professeur,* *Hôpital Saint Joseph, Marseille*	Rapporteur
Mme. Claire DE BISSCHOP	*Maitre de conférences, HDR,* *Université de Poitiers*	Examinatrice
Mme. Fabienne DURAND	*Professeure,* *Université de Perpignan*	Rapportrice Présidente du Jury
M. Patrick MUCCI	*Professeur,* *Université de Lille*	Directeur
M. Vincent TIFFREAU	*Professeur,* *Université de Lille*	Examinateur

Remerciements

Mes remerciements s'adressent tout d'abord aux deux personnes qui m'ont accompagné tout au long de ce travail : le Pr. Patrick Mucci et le Dr. Cyrille Bergoin.

Merci à vous Pr. Mucci, pour avoir accepté de suivre ce travail, merci pour vos conseils et votre écoute bienveillante, merci pour vos très nombreuses relectures et merci pour la confiance que vous m'avez accordée.

Merci à vous Dr. Bergoin, pour avoir accepté de me suivre pendant cette aventure, pour tout le temps que vous y avez consacré et pour nos nombreux échanges sur ce travail et bien au-delà.

Je remercie le Pr. Fabienne Durand et le Pr. Boris Bienvenu d'avoir tout d'abord accepté de faire partie de mon comité de suivi individuel puis d'avoir accepté le rôle de rapporteur au sein du Jury. Merci pour votre écoute et vos conseils. Je remercie également le Dr. Claire De Bisschop et le Pr. Vincent Tiffreau d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Cette thèse n'aurait jamais pu voir le jour sans les structures qui l'ont encadré. Merci donc à la Clinique de la Mitterie et, en particulier, à son Directeur M. Christophe Sadoine pour la confiance qu'il m'a accordé et qu'il continue de m'accorder.

Merci à l'Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport, Santé, Société (URePSSS – ULR 7369) et à son directeur le Pr. Serge Berthoin pour m'avoir accueilli dans cette structure et d'avoir permis des rencontres et des échanges très enrichissants. En particulier, merci au Pr. Claudine Fabre et au Dr. Eric Hermand pour leur participation aux projets menés.

Mes remerciements vont également à l'Association Nationale de la Recherche et de la Technologie (ANRT), qui par le dispositif CIFRE a permis cette association fructueuse.

Le doctorat est l'occasion de développer de nouvelles compétences professionnelles avec des formations de qualité. Merci donc à l'Ecole Doctorale Biologie Santé de Lille et au Collège Doctoral Lille Nord de France d'avoir organisé ces formations tout au long de ces trois années.

Merci à mes collègues kinésithérapeutes du service de pneumologie de la Clinique de la Mitterie : Christine, Anne-Sophie, Raphaël, Louise, Lucas et à mon cadre Romain pour leur compréhension et leur grande capacité d'adaptation avec mes horaires quelques peu désordonnés. Merci aux Drs Bridoux, De Jesus, Deparcy, Florea, Guaguere, Hoorelbeke, et Ramon avec qui j'ai pu travailler et échanger pendant ces trois années. Merci à mes autres

collègues de l'hospitalisation complète de pneumologie pour la très bonne ambiance dans le service, pour votre professionnalisme et pour votre amour des petits-déjeuners.

Merci à mes collègues de l'hospitalisation de jour de pneumologie avec qui nous avons assuré la prise en charge des patients atteints d'un SED. Plus particulièrement, merci à Fallon pour ces nombreuses heures passées à surveiller l'ergométrie, merci à Louise et à Justine pour l'organisation pratique du stage et merci à Valérie pour les nombreux questionnaires distribués.

Plus largement merci à tout le personnel de la Clinique de la Mitterie qui a pu m'aider d'une manière ou d'une autre au bon déroulement de ce travail.

Merci aux patients qui ont accepté de participer aux différents travaux et à tous ceux avec qui nous avons pu en discuter. Merci à l'association SED1+ pour son soutien et pour tout ce que vous apportez à vos adhérents et plus largement à tous les patients.

Je tiens à adresser des remerciements plus historiques, mais tout aussi sincères et chaleureux, à des personnes sans qui tout ceci n'aurait jamais été possible.

Merci au Dr. Claire Toulotte et au Dr. Michel Gedda, d'avoir permis, avant l'heure, l'universitarisation pour les kinésithérapeutes avec une collaboration entre l'IFMK Berck et l'Université d'Artois. Merci également au Dr. Claire Toulotte pour sa bienveillance au cours du Master.

Merci au Pr. Cyril Garnier d'avoir cru en moi et de m'avoir laissé ma chance ainsi qu'au Dr. Alain Chevutschi pour avoir accepté de coencadrer mon travail de Master recherche.

Plus personnellement, mes plus chaleureux remerciements vont à ma fiancée Calypso, qui aura fait preuve d'une patience et d'une compréhension sans limite et qui continue de me soutenir tous les jours dans mes projets. Merci pour tout ce que tu m'apportes.

Je remercie également mes camarades de promotion et amis de l'IFMK Berck avec qui nous avons pu partager de nombreuses aventures et avec qui j'ai toujours plaisir à échanger. Merci d'avoir apporté d'une manière ou d'une autre votre contribution à ce travail. Et merci à l'humour surtout.

Merci également à ma famille qui a fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Enfin, merci à tous ceux que j'ai pu rencontrer, qui de près ou de loin, ont pu apporter un petit (ou un grand) quelque chose supplémentaire à ce travail.

Résumé

Introduction : Le syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile (SEDh) fait partie des troubles héréditaires du tissu conjonctif et présente une grande variabilité phénotypique avec de nombreux symptômes décrits. Parmi ces derniers on retrouve des symptômes respiratoires qui ont été assez peu étudiés et dont l'étiologie reste inconnue. A ce jour il n'y a pas de de proposition thérapeutique validée scientifiquement pour les patients atteints d'un SEDh.

Objectif : L'objectif général de ce travail de thèse était d'optimiser la prise en charge par l'activité physique du SEDh.

Méthode : Pour répondre à cet objectif, cinq études ont été menées. Afin de mieux comprendre les attentes des patients, ils ont été interrogé sur les domaines de santé les plus importants à évaluer. Les effets d'une prise en charge par la réadaptation ont ensuite été mesurés rétrospectivement puis prospectivement avec une comparaison à une période contrôle et un suivi à moyen terme. Afin d'étudier les symptômes respiratoires à l'exercice, une exploration des contraintes mécaniques ventilatoires a été menée. Enfin, ce sont la capacité à percevoir le volume pulmonaire et l'impact d'une charge cognitive sur le contrôle de la ventilation qui ont été étudiés dans une dernière étude.

Résultats : La première étude a montré que la douleur, la fatigue et les troubles du sommeil ainsi que les troubles musculosquelettiques font partie des domaines les plus importants à évaluer selon les patients. Toutefois, le consensus n'a pas été établi, probablement en raison de la grande variabilité phénotypique de ces patients. Les deux études menées sur les effets d'un programme de réadaptation ont montré des bénéfices de cette forme de prise en charge sur de nombreux domaines. Elles montrent également un maintien modéré des effets à moyen terme qui nécessiterait de développer un programme post-réadaptation. L'étude suivante a montré la présence de contraintes mécaniques ventilatoires à l'exercice chez ces patients avec une tendance à l'hyperinflation dynamique et des limitations du débit expiratoire. Enfin, la dernière étude a montré une perception altérée du volume pulmonaire et une ventilation erratique lors de la réalisation d'une tâche cognitive. L'ensemble de ces travaux, par le biais d'une meilleure compréhension de la maladie et la validation d'outils thérapeutiques, apporte des éléments essentiels pour l'optimisation de la prise en charge du SEDh.

Mots-clefs : contraintes mécaniques ventilatoires, mécanique respiratoire, perception du volume pulmonaire, réadaptation, respiration dysfonctionnelle

Abstract

Introduction: Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (hEDS) is an inherited connective tissue disorder with a large phenotypic variability and many described symptoms. Among these are respiratory symptoms, which have been poorly studied and whose etiology remains unknown. To date, there is no scientifically validated therapeutic proposal for patients with hEDS.

Objective: The general objective of this thesis was to optimize the management through physical activity of hEDS.

Method: To achieve this objective, five studies were conducted. In order to better understand the patients' needs, they were asked about the most important health domains to be evaluated. The effects of rehabilitation management were then evaluated retrospectively and prospectively with comparison to a control period and medium-term follow-up. In order to study respiratory symptoms during exercise, an exploration of mechanical ventilatory constraints was conducted. Finally, the ability to perceive lung volume and the impact of cognitive load on ventilatory control were studied in a last study.

Results: The first study showed that pain, fatigue and sleep disorders as well as musculoskeletal disorders were among the most important domains to be assessed according to the patients. However, the consensus was not reached, probably due to the high phenotypic variability of these patients. The two studies conducted on the effects of a rehabilitation program showed benefits of this form of management on many domains. They also showed a moderate maintenance of effects in the medium term, which would require the development of a post-rehabilitation program. The next study showed the presence of mechanical ventilatory constraints during exercise in these patients with a tendency to dynamic hyperinflation and expiratory flow limitations. Finally, the last study showed an altered perception of lung volume and erratic ventilation when performing a cognitive task. All of this work, through a better understanding of the disease and the validation of therapeutic tools, provides essential elements for the optimization of the management of hEDS.

Key-words: dysfunctional breathing, lung volume perception, mechanical ventilatory constraints, rehabilitation, respiratory mechanics

Table des matières

Table des matières 1
Index des figures 4
Index des tableaux 6
Liste des abréviations 7
Introduction 9
Partie 1 : Revue de littérature 11
Chapitre 1 : Le syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile 12
1.1. Tissu conjonctif et collagène 12
1.1.1. Tissu conjonctif et matrice extra-cellulaire 12
1.1.2. Collagènes 12
1.2. Les syndromes d'Ehlers-Danlos 14
1.2.1. Classification des différents sous-types de SED 14
1.2.2. Implications de l'atteinte du collagène dans les SED 15
1.3. Le syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile 16
1.3.1. Généralités 16
1.3.2. Hypermobilité articulaire 16
1.3.3. Classification et diagnostic 18
1.3.4. Prévalences 22
Chapitre 2 : Présentation clinique du SEDh 25
2.1. Troubles du système musculosquelettique 27
2.2. Douleurs et kinésiophobie 28
2.3. Fatigue 30
2.4. Troubles de l'équilibre, la proprioception ou la marche 31
2.5. Déconditionnement 33
2.6. Troubles respiratoires 35
2.7. Troubles neurologiques 35
2.8. Troubles gastro-intestinaux 36
2.9. Troubles uro-gynécologiques 37
2.10. Troubles psychologiques et psychiatriques 37
2.11. Altération de la qualité de vie 38
2.12. Autres troubles 39
2.13. Synthèse de la présentation clinique 40
Chapitre 3 : Fonction respiratoire et SEDh 42
3.1. Généralités 42
3.2. Propriétés mécaniques du poumon et de la cage thoracique 43
3.3. Symptômes respiratoires dans le SEDh 44
3.4. Fonction pulmonaire de repos dans le SEDh 46

3.5. Contraintes mécaniques ventilatoires 48
3.6. Contrôle de la ventilation 51
3.7. Synthèse de la fonction respiratoire dans le SEDh 53
Chapitre 4 : Prise en charge du SEDh 55
4.1. Généralités 55
4.2. Médication et chirurgie 55
4.3. Prises en charge spécifiques 56
4.4. Programme de réadaptation 57
4.5. Évaluation des atteintes liés au SEDh 62
Partie 2 : Contribution personnelle 64
Orientation générale et objectifs du travail 65
Méthodologie générale 67
1. Patients 67
2. Recherche de consensus : la technique de Delphi (Étude n°1) 67
3. Programme de réadaptation (Études n°2 et 3) 68
4. Outils d'évaluation (Études n°2, 3 et 5) 69
Test de marche de 6 minutes *69*
Stabilométrie *70*
Échelle de Tampa pour la kinésiophobie (ETK) *70*
Inventaire multidimensionnel de la fatigue (IMF) *70*
Questionnaire concis pour la douleur (QCD) *71*
Questionnaire SF36 *71*
Échelle hospitalière d'anxiété et de dépression (HAD) *71*
Questionnaire de Nijmegen *71*
Questionnaire de Marshall *72*
5. Mesure des contraintes mécaniques ventilatoires (Étude n°4) 72
Matériel *72*
Mesures *72*
6. Mesure de la perception du volume pulmonaire (Étude n°5) 74
Rationnel *74*
Matériel *75*
Procédure *75*
Critères de jugement *75*
7. Étude de la variabilité de la ventilation (Étude n°5) 75
Matériel et procédure *75*
Critères de jugement *76*
Liste des communications et des publications 78
Présentation des études 80
Étude n°1 : Quels sont les symptômes les plus importants à évaluer selon les patients atteints d'un SEDh ? Une étude par questionnaires basée sur la technique de Delphi. 81

Introduction *82*

Matériel et méthode *82*

Résultats principaux *85*

Discussion *87*

Étude n°2 : Effets immédiats et après six semaines d'un programme de réadaptation pour des patients atteints d'un SEDh, une étude rétrospective. 90

Introduction *91*

Matériel et méthode *92*

Résultats principaux *92*

Discussion *94*

Étude n°3 : Effets immédiats et après six mois d'un programme de réadaptation pour des patients atteints d'un SEDh, une étude prospective avec une période contrôle. 96

Introduction *97*

Matériel et méthode *97*

Résultats principaux *98*

Discussion *105*

Étude n°4 : Étude des contraintes mécaniques ventilatoires à l'exercice dans le SEDh. 108

Introduction *109*

Matériel et méthode *110*

Résultats principaux *111*

Discussion *113*

Étude n°5 : Perception du volume pulmonaire et impact d'une tâche cognitive sur la ventilation chez des sujets sains et des patients atteints d'un SEDh. 117

Introduction *118*

Matériel et méthode *118*

Résultats principaux *120*

Discussion *125*

Discussion générale **128**

1. Liens entre les symptômes 128
2. Difficultés liées au diagnostic 129
3. Programme de réadaptation pour le SEDh 130
4. Respiration dysfonctionnelle 131
5. Travail de la ventilation 132
6. Anomalies du tissu conjonctif et proprioception 133

Conclusion **134**

Perspectives **135**

Bibliographie **136**

Annexes **161**

Index des figures

Figure 1 : Manœuvres du score de Beighton (d'après Malfait et al. 2017). 17
Figure 2 : Classification des troubles en lien avec l'hypermobilité d'après Castori et al. (2017). 20
Figure 3 : Phases d'évolution du SEDh décrites par Castori et al. 2010 et 2013. 26
Figure 4 : Cercle vicieux retrouvé suite à un traumatisme articulaire dans le SEDh. 34
Figure 5 : Implications du SEDh dans les différents domaines de santé. 41
Figure 6 : Courbes pression-volume du poumon, de la cage thoracique et du système {poumon + cage thoracique}. Inspiré de West et al. 2017. 44
Figure 7 : Représentation des différents volumes et capacités pulmonaires étudiés. 47
Figure 8 : Évolution normale des volumes pulmonaires à l'exercice. 49
Figure 9 : Limitation du débit expiratoire (A) et compensation par une augmentation du VPFE (B). 50
Figure 10 : Systèmes nerveux centraux responsables du contrôle de la ventilation. 51
Figure 11 : Indices utilisés pour évaluer les contraintes mécaniques ventilatoires chez un sujet sans contraintes (A) et un sujet avec une hyperinflation dynamique et une limitation du débit expiratoire (B). 73
Figure 12 : Mesures utilisées pour étudier la variabilité de la ventilation. 76
Figure 13 : Déroulement de l'Étude n°1. 84
Figure 14 : Catégories obtenues lors du premier tour et pourcentage de citation de chaque catégorie. 85
Figure 15 : Diagramme en boites à moustaches représentant le classement des catégories lors du deuxième tour. 86
Figure 16 : Diagramme en boites à moustaches représentant le classement des catégories lors du troisième tour. 87
Figure 17 : Données au début du programme (t0), à la fin du programme (t9) et 6 semaines après la fin du programme (t15) pour (a) la distance parcourue lors du TM6, (b) le score de l'ETK, (c) le sous-score Réduction des activités de l'IMF et (d) le sous-score vitalité du SF36. 93
Figure 18 : Intérêt de la réadaptation dans le cercle vicieux retrouvé dans le SEDh. 94
Figure 19 : Déroulement de l'Étude n°3. 98
Figure 20 : Diagramme de flux de l'Étude n°3. 99

Figure 21 : Changements individuels pour le VPFI et le VPFE pour chaque patient (n=12) mesurés à 30% et à 80% de la PM. 112
Figure 22 : Implication des contraintes mécaniques ventilatoires sur le cercle vicieux retrouvé dans le SEDh. 115
Figure 23 : Exemples de courbes obtenues lors des mesures sur l'effet d'une tâche cognitive sur la ventilation. 125
Figure 24 : Liens entre les résultats des Études n°4 et n°5 et implications dans le cercle vicieux retrouvé dans le SEDh. 132
Figure 25 : Apport de la réadaptation sur les manifestations respiratoires et sur le cercle vicieux retrouvé dans le SEDh. 133

Index des tableaux

Tableau 1 : Synthèse des différents sous-types de SED identifiés dans la classification de 2017 avec les gènes et les protéines concernés (d'après Malfait et al. 2017). 15

Tableau 2 : Liste des douze manifestations systémiques possibles utilisées dans les critères diagnostiques de 2017 (Malfait et al. 2017). 19

Tableau 3 : Regroupement des données disponibles autour des prévalences de l'hypermobilité symptomatique ou non, des SED et du SEDh. 24

Tableau 4 : Synthèse des données sur la fonction pulmonaire dans le SED. 48

Tableau 5 : Présentation des essais cliniques menés sur le SEDh. 61

Tableau 6 : Présentation du contenu du programme de réadaptation. 69

Tableau 7 : Degré de sévérité des contraintes mécaniques ventilatoires d'après Johnson et al. 1999. 74

Tableau 8 : Mesures lors des évaluations CTRL, PRE et POST (n = 22). 100

Tableau 9 : Mesures lors des évaluations PRE, POST, 6S et 6M (n = 19). 103

Tableau 10 : Données mesurées lors des tests d'endurance à 30% et à 80% de la puissance maximale. 113

Tableau 11 : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'Étude n°5. 119

Tableau 12 : Données démographiques et spirométriques. 121

Tableau 13 : Résultats des mesures de la précision de la perception du volume pulmonaire (n=19). 123

Tableau 14 : Variabilité spatio-temporelle de la ventilation entre les deux populations sans tâche cognitive et avec une tâche cognitive (n=18). 124

Liste des abréviations

5PQ	*5-part questionnaire*
6M	*Évaluation 6 mois après le programme de réadaptation (Étude n°3)*
6S	*Évaluation 6 semaines après le programme de réadaptation (Étude n°3)*
BPCO	*Bronchopneumopathie chronique obstructive*
CO_2	*Dioxyde de carbone*
CoefVar_t	*Coefficient de variabilité temporel*
CoefVar_V	*Coefficient de variabilité volumique*
CPT	*Capacité pulmonaire totale*
CRF	*Capacité résiduelle fonctionnelle*
CTRL	*Évaluation 9 semaines avant le début du programme de réadaptation (Étude n°3)*
CV	*Capacité vitale*
CVF	*Capacité vitale forcée*
CVI	*Capacité vitale inspiratoire*
CVI_{dm}	*Capacité inspiratoire mesurée avec le débitmètre*
EFR	*Exploration fonctionnelle respiratoire*
ETK	*Échelle de Tampa pour la kinésiophobie*
EVC	*Écart avec le volume cible*
FC	*Fréquence cardiaque*
FR	*Fréquence respiratoire*
HAD	*Échelle hospitalière d'anxiété et de dépression*
IMC	*Indice de masse corporelle*
IMF	*Inventaire multidimensionnel de la fatigue*
LDE	*Limitation du débit expiratoire*
LDEE	*Limitations dues à l'état émotionnel (SF36)*
LDEP	*Limitations dues à l'état physique (SF36)*
L-YF	*Longueur parcourue par le centre de pression les yeux fermés (stabilométrie)*
L-YO	*Longueur parcourue par le centre de pression les yeux ouverts (stabilométrie)*
MEC	*Matrice extra-cellulaire*
O_2	*Dioxygène*
$PaCO_2$	*Pression partielle arterielle en CO_2*
PaO_2	*Pression partielle arterielle en O_2*
PM	*Puissance maximale*
POST	*Évaluation à la fin du programme de réadaptation (Étude n°3)*
PRE	*Évaluation au début du programme de réadaptation (Étude n°3)*
QCD	*Questionnaire concis pour la douleur*
RMSSD	*Moyenne quadratique des intervalles de temps entre les pics inspiratoires*
RV	*Réserve ventilatoire*
SDPP	*Écart-type des intervalles de temps entre les pics inspiratoires*
SDVI	*Écart-type des volumes inspirés*
SED	*Syndrome d'Ehlers-Danlos*
SEDc	*Syndrome d'Ehlers-Danlos classique*
SEDh	*Syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile*
SEDv	*Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire*

SF36	*Questionnaire SF36*
SHA	*Syndrome d'hypermobilité articulaire*
SNA	*Système nerveux autonome*
SpO_2	*Saturation en dioxygène*
SRM	*Score résumé mental (SF36)*
SRP	*Score résumé physique (SF36)*
S-YF	*Surface balayée par le centre de pression les yeux fermés (stabilométrie)*
S-YO	*Surface balayée par le centre de pression les yeux ouverts (stabilométrie)*
t_0	*Évaluation au début du programme de réadaptation (Étude n°2)*
t_9	*Évaluation à la fin du programme de réadaptation (Étude n°2)*
t_{15}	*Évaluation 6 semaines après la fin du programme de réadaptation (Étude n°2)*
T_i	*Temps inspiratoire*
TM6	*Test de marche de six minutes*
TSH	*Troubles du spectre hypermobile*
T_{tot}	*Temps respiratoire total*
VC	*Volume cible*
$\dot{V}CO_2$	*Production de dioxyde de carbone*
$\dot{V}_E$	*Ventilation minute*
VEMS	*Volume expiratoire maximal par seconde*
VI	*Volume inspiré moyen (Étude n°5)*
VMV	*Ventilation maximale volontaire*
$\dot{V}O_2$	*Consommation en dioxygène*
VPFE	*Volume pulmonaire de fin d'expiration*
VPFI	*Volume pulmonaire de fin d'inspiration*
V_R	*Volume résiduel*
V_T	*Volume courant*

Introduction

Les syndromes d'Ehlers-Danlos (SED) sont un groupe de maladies héréditaires du tissu conjonctif principalement caractérisées par une hypermobilité articulaire, une hyperextensibilité cutanée et une fragilité tissulaire. Le plus commun d'entre eux est le syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile (SEDh) dont le nombre de patients était estimé en 2017 à 255 millions à travers le monde (Tinkle et al., 2017). L'hypermobilité est une caractéristique relativement courante. Nombreux sont ceux qui ont voulu un jour épater des camarades par une contorsion peu ordinaire. Toutefois, cette dernière peut également engendrer des traumatismes articulaires qui peuvent présenter un impact majeur sur la vie quotidienne.

Le SEDh est associé à de nombreuses manifestations à la fois musculosquelettiques et non-musculosquelettiques qui sont responsables de limitations d'activité et d'une qualité de vie réduite (Castori et al., 2010; De Wandele et al., 2013; Rombaut et al., 2010b). La symptomatologie du SEDh est complexe car elle touche des domaines très variés. Parmi ces symptômes on retrouve par exemple la douleur, l'instabilité articulaire et ses conséquences, la fatigue, les pertes d'équilibre, les dysfonctions du système nerveux autonome, les troubles gastro-intestinaux, l'anxiété mais également une dyspnée à l'effort et une intolérance à l'exercice. On considère qu'un tiers des patients expérimente entre 15 et 25 symptômes (Murray et al., 2013). La grande diversité de ces symptômes nécessite une prise en charge globale et multidisciplinaire. Toutefois, bien que le SEDh touche un grand nombre de patients, les options thérapeutiques disponibles pour ces derniers restent assez peu nombreuses et pour la plupart non-validées scientifiquement.

L'objectif général de ce travail de thèse est d'optimiser la prise en charge des patients atteints d'un SEDh. Ceci passe par une meilleure compréhension des besoins des patients. Bien que la littérature ait décrit la plupart des symptômes, les données sur ceux qui sont considérés comme les plus invalidants par les patients sont assez peu nombreuses. Afin de pouvoir proposer une prise en charge qui soit en adéquation avec les besoins des patients et de pouvoir orienter les évaluations, les patients ont été interrogés afin d'identifier les domaines de santé qui sont les plus importants pour eux.

L'optimisation de la prise en charge passe également par la validation scientifique d'une option thérapeutique. Les options les plus plébiscitées dans la littérature sont la réadaptation, l'activité physique et la kinésithérapie. Un programme de réadaptation multidisciplinaire spécifique au

SEDh a été mis en place depuis 2017 au sein de la Clinique de la Mitterie. Ce dernier, basé sur environ 2/3 d'activité physique et 1/3 d'ateliers d'éducation ou de bien-être, permet une prise en charge spécialisée et globale de ces patients. Toutefois ses effets restent à valider, ce qui a fait l'objet d'une partie de ce travail.

Enfin une autre partie de ce travail a été consacrée à la recherche de facteurs limitants au niveau de la ventilation qui pourraient expliquer la gêne respiratoire et l'intolérance à l'exercice fréquemment décrite dans la pathologie (Castori et al., 2010; De Wandele et al., 2013; Hamonet et al., 2016; Morgan et al., 2007). Des contraintes mécaniques ventilatoires à l'exercice, des anomalies de la perception du volume pulmonaire et des anomalies de la régulation de la ventilation lors d'une tâche cognitive ont donc été recherchées.

Partie 1 : Revue de littérature

Chapitre 1 : Le syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile

Le syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile (SEDh) est l'un des 13 sous-types de syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) (Malfait et al., 2017). Les SED sont généralement caractérisés par une hyperextensibilité cutanée, une fragilité tissulaire et une hypermobilité articulaire et font partie des troubles héréditaires du tissu conjonctif (Malfait et al., 2017).

1.1. Tissu conjonctif et collagène

1.1.1. Tissu conjonctif et matrice extra-cellulaire

Le tissu conjonctif est un complexe fonctionnel structural de cellules spécialisées (Omelyanenko et al., 2016). Il existe de nombreuses variétés de tissu conjonctif avec des fonctions diverses telles que l'intégration (union des organes de l'organisme), le trophisme, la régulation ou la biomécanique (Omelyanenko et al., 2016; Sherwood & Lockhart, 2006). La composition et la structure d'un type de tissu conjonctif sont étroitement liées à sa fonction (Mienaltowski & Birk, 2014; Omelyanenko et al., 2016).

Le tissu conjonctif comprend des cellules dispersées dans une abondante matrice extra-cellulaire (MEC). La MEC est un gel aqueux qui contient un réseau de fibres protéiques (collagène, élastine, fibronectine) (Mienaltowski & Birk, 2014; Sherwood & Lockhart, 2006). Elle permet, entre autres, la diffusion de molécules entre le sang et les tissus et sert de « colle » biologique pour permettre l'adhérence entre cellules (Sherwood & Lockhart, 2006). Sa composition varie selon les tissus (Sherwood & Lockhart, 2006).

- ► Le tissu conjonctif comprend des cellules spécialisées dispersées dans la MEC.
- ► La fonction d'un tissu conjonctif est liée à sa composition.

1.1.2. Collagènes

Les collagènes sont des protéines de structure secrétées par les cellules des tissus conjonctifs dans la MEC (De Paepe & Malfait, 2012; Gelse, 2003; Mienaltowski & Birk, 2014). Ce sont des trimères constituées de trois chaines polypeptidiques alpha qui forment une triple hélice caractéristique (De Paepe & Malfait, 2012; Gelse, 2003). Tous les collagènes présentent au moins un domaine collagène et un domaine non-collagénique (Mienaltowski & Birk, 2014). La chaine alpha d'un type de collagène est unique et différente des chaines alpha des autres types

de collagène (Mienaltowski & Birk, 2014). Chaque chaine alpha est encodée par un gène différent et présente sa propre structure (Mienaltowski & Birk, 2014). Les trois chaines d'un type de collagène peuvent être identiques (homotrimérique) ou différentes (hétérotrimérique) et un type de collagène peut présenter différentes compositions de chaines (par exemple 3α1 ou 1α1 et 2α2) (Mienaltowski & Birk, 2014). Ces protéines peuvent présenter une taille, une fonction et une distribution tissulaire très variable (Gelse, 2003). Leur fonction principale est d'assurer l'intégrité structurale des tissus et des organes (Gelse, 2003). Elles définissent les propriétés biomécaniques des structures auxquelles elles appartiennent (Gelse, 2003).

Les collagènes peuvent être classés selon leur organisation suprastructurale (Mienaltowski & Birk, 2014). Chaque catégorie de collagène a sa spécialité. Les différentes catégories s'assemblent et s'associent à d'autres macromolécules non-collagéniques pour contribuer à une suprastructure tissulaire et à sa fonction (Mienaltowski & Birk, 2014). Les différents types de collagènes sont désignés par des chiffres romains et les chaines alpha par des chiffres arabes. Par exemple la chaine α1(I) est encodée par le gène COL1A1.

Parmi les collagènes qui forment des fibrilles, les collagènes de type I, II et III sont les protéines les plus abondantes du corps chez les vertébrés. Les collagènes de type V et XI sont présents en plus petite quantité et retrouvés autour des fibroblastes des tendons, ils jouent un rôle dans la régulation de l'assemblage des fibrilles (Mienaltowski & Birk, 2014).

Les collagènes qui forment les fibrilles sont synthétisés et secrétés par la cellule sous la forme de procollagène. Ces procollagènes contiennent des propeptides qui empêchent l'assemblage en fibrilles prématures. La régulation de ces propeptides par des enzymes régule donc la formation de fibrilles. Après cette régulation, les molécules de collagène s'assemblent seules entre elles pour former des fibrilles. Ces fibrilles sont hétérotypiques, c'est-à-dire qu'elles sont composées d'au moins deux types de collagène. Dans les tendons et les ligaments ce sont surtout les collagènes de type I et III. Le collagène de type II est retrouvé plutôt dans les régions fibrocartilagineuses. Les fibrilles contiennent également des quantités mineures de collagène de type V et XI qui jouent un rôle dans la structure et l'organisation des fibrilles (Mienaltowski & Birk, 2014).

Les collagènes associés aux fibrilles avec une triple hélice interrompue (*FACIT*, *Fibril-Associated Collagens with Interrupted Triple helices*), à savoir les collagènes de type IX, XII, XIV et XX, interagissent avec les collagènes qui forment les fibrilles et affectent les propriétés

de surface des fibrilles ainsi que leur regroupement (Mienaltowski & Birk, 2014). Ils peuvent donc affecter la suprastructure des fibres et leur biomécanique.

La composition des tendons et des ligaments leur permet d'être relativement compliants à de faibles contraintes et de présenter une rigidité plus importante avec des niveaux de contrainte plus élevés (Mienaltowski & Birk, 2014). Le tissu conjonctif des ligaments et des tendons est composé à 90 % de collagène de type I. Toutefois en fonction du type de tendon, de sa localisation, et même au sein du tendon, sa structure et son organisation tissulaire peuvent varier en lien avec sa composition (Mienaltowski & Birk, 2014).

- ► Les cellules des tissus conjonctifs secrètent des protéines de structure : les collagènes.
- ► Les collagènes assurent l'intégrité structurale des tissus et définissent les propriétés biomécaniques des structures auxquelles ces protéines appartiennent.

1.2. Les syndromes d'Ehlers-Danlos

1.2.1. Classification des différents sous-types de SED

Les différents sous-types de SED ont fait l'objet de plusieurs classifications, dont les principales sont celles de Berlin en 1988 avec 11 sous-types (Beighton et al., 1988) suivie de la classification de Villefranche en 1998 avec 6 sous-types (Beighton et al., 1998) et enfin la classification de New-York en 2017 avec 13 sous-types et des critères plus stricts pour la forme hypermobile (Gensemer et al., 2020; Malfait et al., 2017).

Les formes de SED les plus courantes sont le syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile (SEDh), le syndrome d'Ehlers-Danlos classique (SEDc) et le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire (SEDv) (Bowen et al., 2017; Byers et al., 2017; Tinkle et al., 2017). Les autres formes sont souvent regroupées sous la dénomination de types rares de syndrome d'Ehlers-Danlos (Brady et al., 2017). La prévalence de la plupart des formes de SED (y compris du SEDc) est inconnue (Bowen et al., 2017; Brady et al., 2017). La prévalence du SEDv est estimée entre 1/50 000 et 1/200 000 (Byers et al., 2017). La forme hypermobile représenterait à elle seule 80 à 90% des SED (Tinkle et al., 2017). Sa prévalence est estimée autour de 1/5000 et sera discutée avec celle de l'hypermobilité dans la partie **1.3.4. Prévalences**.

► On dénombre aujourd'hui 13 sous-types de SED dont le sous-type le plus courant est l'hypermobile.

1.2.2. Implications de l'atteinte du collagène dans les SED

Une des caractéristiques commune aux différentes formes de SED est l'altération de la MEC (Gensemer et al., 2020). Des atteintes des collagènes de type I, III et V ou de leurs enzymes ont été retrouvées dans les différents types SED (De Paepe & Malfait, 2012; Syx et al., 2017). Les manifestations cliniques sont dépendantes du sous-type de SED et leurs conséquences sont très variables (Syx et al., 2017). Pour certains types de SED, l'anomalie moléculaire a été mise en évidence (**Tableau 1**) (De Paepe & Malfait, 2012; Malfait et al., 2017).

***Tableau 1** : Synthèse des différents sous-types de SED identifiés dans la classification de 2017 avec les gènes et les protéines concernés (d'après Malfait et al. 2017).*

Sous-type	Abréviation	Hérédité	Gènes concernés	Protéines concernées
Classique	SEDc	AD	COL5A1, COL5A2, COL1A1	Collagène type V, Collagène type I
Classical-like	SEDcl	AR	TNXB	Ténascine XB
Cardiaque valvulaire	SEDcv	AR	COL1A2	Collagène type I
Vasculaire	SEDv	AD	COL3A1, COL1A1	Collagène type III, Collagène type I
Hypermobile	SEDh	AD	Inconnu	Inconnu
Arthrochalasique	SEDa	AD	COL1A1, COL1A2	Collagène type I
Dermatosparaxis	SEDd	AR	ADAMTS2	ADAMTS-2
Cyphoscoliotique	SEDk	AR	PLOD1, FKBP14	LH1, LKBP22
Syndrome de la cornée fragile	BCS	AR	ZNF469, PRDM5	ZNF469, PRDM5
Spondylodysplasique	SEDsp	AR	B4GALT7, B3GALT6, SLC39A13	β4GalT7 β3GalT6 ZIP13
Musculocontractural	SEDmc	AR	CHST14, DSE	D4ST1, DSE
Myopathique	SEDm	AD/AR	COL12A1	Collagène type XII
Périodontal	SEDp	AD	C1R, C1S	C1r, C1s

Abréviations : AD, autosomal dominant ; AR, autosomal récessif ; SED, syndrome d'Ehlers-Danlos.

► Des atteintes des collagènes ou de leurs enzymes ont été retrouvées dans la majorité des sous-types de SED. Elles entrainent des modifications des propriétés mécaniques des tissus.

1.3. Le syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile

1.3.1. Généralités

Le SEDh est caractérisé principalement par une hypermobilité généralisée, des manifestations musculosquelettiques et une implication modérée de la peau (Tinkle et al., 2017). Sa description s'est enrichie avec le temps avec d'autres caractéristiques comme la douleur, la fatigue, la dysautonomie et l'anxiété (Tinkle et al., 2017). Le SEDh reste moléculairement et génétiquement inexpliqué à ce jour (De Paepe & Malfait, 2012; Syx et al., 2017; Tinkle et al., 2017). Dans la plupart des cas on retrouve un trouble autosomal dominant et beaucoup pensent qu'il existe une hétérogénéité génétique (Gensemer et al., 2020; Tinkle et al., 2017). Le SEDh touche principalement les femmes, (2 :1 à 9 :1 selon les études) pour une raison inconnue (Gensemer et al., 2020; Martin, 2019). Une influence hormonale est supposée ce qui fait parler de trouble autosomal influencé par le sexe (Gensemer et al., 2020; Martin, 2019). Certains auteurs suggèrent une origine multifactorielle (Chan et al., 2019).

Il persiste encore de nombreuses zones d'ombres dans la connaissance de la pathologie, en particulier sur l'influence de l'environnement sur le phénotype (Martin, 2019). Un lien possible avec la ténascine X (protéine de la MEC) a été évoqué, mais d'autres études sur ce point sont nécessaires (De Paepe & Malfait, 2012).

► Le SEDh représente 80 à 90% des SED. Son origine moléculaire ou génétique reste inconnue.

1.3.2. Hypermobilité articulaire

L'hypermobilité articulaire implique une amplitude supérieure à ce qui est considéré comme normal, une capacité de mouvement excessive dans un plan (Syx et al., 2017; Tinkle & Levy, 2019). L'hypermobilité en soi n'est pas une maladie et ne mène pas nécessairement à des symptômes (Syx et al., 2017). Toutefois, les personnes hypermobiles présentent plus de symptômes musculosquelettiques que la population non-hypermobile et une qualité de vie réduite (Juul-Kristensen et al., 2017a). L'hypermobilité peut être limitée à une ou deux articulations. Si elle touche plusieurs membres, on parle d'hypermobilité articulaire généralisée (Syx et al., 2017; Tinkle & Levy, 2019).

L'outil recommandé à ce jour pour évaluer l'hypermobilité articulaire généralisée est le score de Beighton (Juul-Kristensen et al., 2017b). Ce score est issu du constat d'une corrélation entre l'hypermobilité généralisée et l'hypermobilité de certaines articulations (Beighton et al., 1973). Il consiste en 4 manœuvres bilatérales (apposition du pouce sur l'avant-bras, hyperextension de l'auriculaire, hyperextension du coude et hyperextension du genou) et une manœuvre centrale d'apposition des paumes des mains au sol en conservant les genoux tendus (**Figure 1**) (Beighton et al., 1973; Juul-Kristensen et al., 2017b). Bien qu'il soit l'outil le plus utilisé pour évaluer l'hypermobilité, sa pertinence, sa reproductibilité et le score limite à utiliser pour définir l'hypermobilité sont souvent discutés (Hamonet & Brock, 2015; McGillis et al., 2020; Tinkle & Levy, 2019). Il est fréquemment associé au *5-part questionnaire* (*5PQ*) qui vise à mettre en avant une hypermobilité passée, réduite par un enraidissement des articulations (Hakim & Grahame, 2003; Simmonds, 2021). Le *5PQ* est utilisé dans la classification du SEDh de 2017 dans le cas où il manquerait un point au score de Beighton (Malfait et al., 2017). Certains auteurs proposent d'utiliser les amplitudes de l'articulation gléno-humérale plutôt que le score de Beighton dans le diagnostic du SEDh (Cypel, 2019; Hamonet & Brock, 2015).

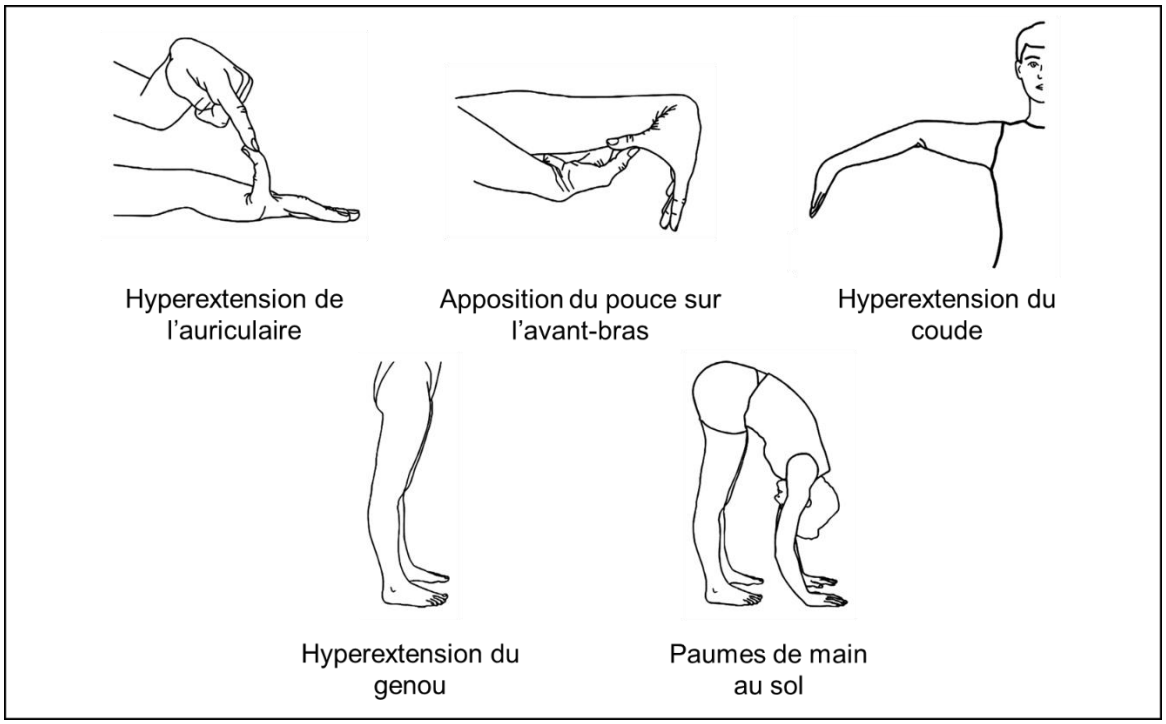

***Figure 1** : Manœuvres du score de Beighton (d'après Malfait et al. 2017).*

1.3.3. Classification et diagnostic

Le diagnostic du SEDh est un diagnostic clinique basé sur la classification de New-York de 2017 (Malfait et al., 2017).

Ce diagnostic clinique nécessite la présence simultanée de 3 critères :

- **Une hypermobilité articulaire généralisée** définie comme un score de Beighton supérieur ou égal à 6 pour les sujets pré-pubères, 5 pour les patients pubères jusqu'à 50 ans ou 4 pour les patients de plus de 50 ans. Dans le cas où il manquerait 1 point au score de Beighton pour atteindre le score limite (comme en cas de limitations articulaires acquises) l'hypermobilité peut être établie si le patient présente un score d'au moins 2/5 au questionnaire « *5PQ* » qui évalue l'hypermobilité historique du sujet (Hakim & Grahame, 2003). On peut alors attribuer un point supplémentaire permettant d'atteindre le score limite du score de Beighton.
- **Au moins deux des trois caractéristiques suivantes** : (A) des manifestations systémiques, (B) un historique familial ou (C) des complications musculosquelettiques. Pour valider la caractéristique (A) des manifestations systémiques, le patient doit présenter au moins 5 manifestations parmi une liste de 12 possibles (**Tableau 2**). Pour valider la caractéristique (B) de l'historique familial, le patient doit avoir un parent de premier degré qui correspond aux critères diagnostiques de 2017 du SEDh (Malfait et al., 2017). Enfin pour valider la caractéristique (C) des complications musculosquelettiques, le patient doit correspondre à au moins un des trois critères suivants : présenter des douleurs musculosquelettiques quotidiennes dans au moins deux membres depuis un minimum de 3 mois, ou présenter une douleur diffuse chronique depuis plus de 3 mois ou présenter des subluxations récurrentes ou une instabilité articulaire franche en l'absence de traumatisme.
- **L'exclusion d'autres diagnostics** (élimination d'autres causes possibles de la symptomatologie), en particuliers d'autres types de SED, de troubles du tissu conjonctif ou de diagnostics qui pourraient inclure une hypermobilité articulaire.

***Tableau 2** : Liste des douze manifestations systémiques possibles utilisées dans les critères diagnostiques de 2017 (Malfait et al. 2017).*

(1) Peau douce et veloutée

(2) Hyperextensibilité cutanée modérée

(3) *Striae distensae* ou *rubae* inexpliquées au niveau du dos, des aines, des cuisses, des seins et/ou de l'abdomen chez les adolescents, les hommes ou les femmes prépubères sans antécédents de gain ou de perte significative de graisse corporelle ou de poids.

(4) Papules piezogéniques bilatérales au niveau du talon

(5) Hernie(s) abdominale(s) multiples ou récurrente

(6) Cicatrice atrophique impliquant au moins deux sites et sans formation de cicatrice typique du SEDc (papyrus ou hémosidérique)

(7) Prolapsus du plancher pelvien, rectal ou utérin chez l'enfant, l'homme ou la femme nullipare sans historique d'obésité morbide ou d'une autre condition médicale connue prédisposante

(8) Encombrement dentaire et palais haut ou étroit

(9) Arachnodactylie (signe de Walker bilatéral ou signe de Steinberg bilatéral)

(10) Ratio envergure des bras sur la taille ≥ 1,05

(11) Prolapsus de la valve mitrale modéré ou plus important, basé sur des critères échographiques stricts

(12) Dilatation de la racine aortique avec un score Z >+2

Cette classification a vu le jour en 2017 en succédant à la classification de Villefranche de 1998. Les nouveaux critères diagnostiques pour le SEDh sont volontairement plus stricts afin d'établir un phénotype plus homogène et de permettre l'identification des anomalies génétiques (Bénistan & Gillas, 2020; Tinkle et al., 2017).

Cette nouvelle classification a été associée à une refonte des différentes conditions en lien avec à l'hypermobilité articulaire (Castori et al., 2017). Le SEDh trouve ainsi sa place au milieu des troubles du spectre hypermobile (TSH), qui comprennent toutes les conditions d'hypermobilité symptomatique qui ne correspondent pas aux critères diagnostiques d'un syndrome existant (**Figure 2**) (Castori et al., 2017). Les auteurs ont subdivisés les TSH en quatre catégories : TSH généralisés, TSH périphériques, TSH localisés et TSH historiques (Castori et al., 2017). Ainsi, les patients qui ne correspondent pas strictement aux derniers critères diagnostiques de SEDh sont placés dans la catégorie des TSH (Sulli et al., 2018; Tinkle & Levy, 2019).

Ceci fait également suite au débat historique sur le lien entre le syndrome d'hypermobilité articulaire (SHA), qui consiste en une hypermobilité généralisée associée à des symptômes, et le SEDh. En effet, plusieurs auteurs soutiennent la thèse d'une condition commune aux deux syndromes (Castori et al., 2010, 2012). Cependant, l'avis du consortium de 2017 sur le lien entre le SEDh et le SHA statue que les deux conditions font partie du même spectre clinique allant de l'hypermobilité symptomatique au plus invalidant, le SEDh, mais qu'il n'y a pour le moment aucune preuve génétique en faveur d'une condition commune (Tinkle et al., 2017). Malgré cela, des études récentes continuent d'argumenter en faveur d'un phénotype commun (Aubry-Rozier et al., 2021).

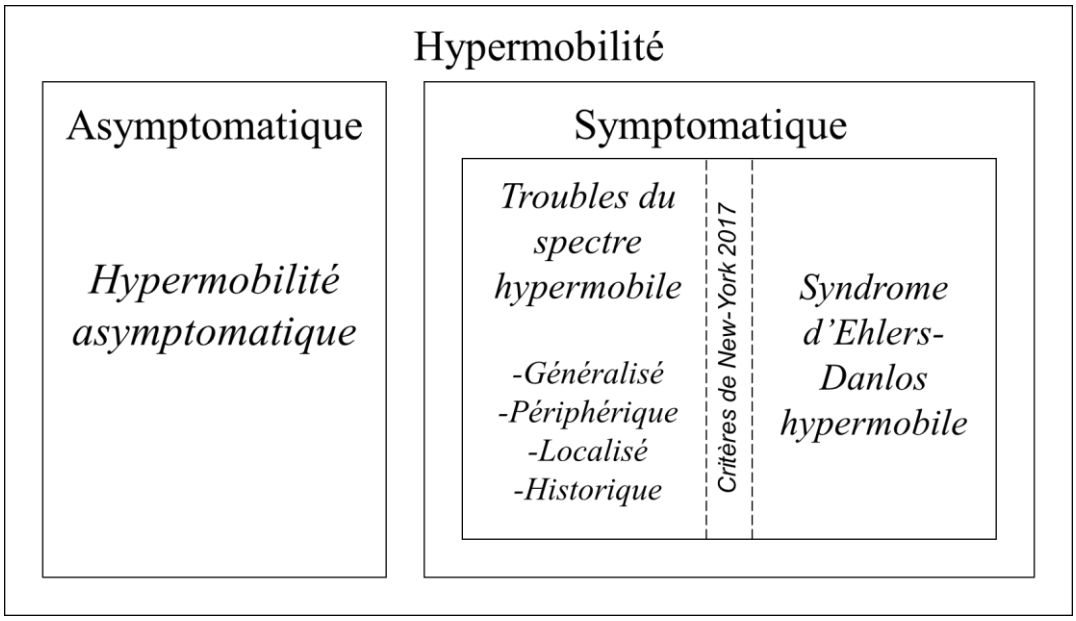

Figure 2 *: Classification des troubles en lien avec l'hypermobilité d'après Castori et al. (2017).*

La classification de New-York de 2017 fait également fréquemment l'objet de critiques comme par exemple au sujet des nombreux symptômes qui ne font pas partie des critères diagnostiques mais qui sont souvent rapportés par les patients (fatigue, troubles autonomiques et troubles proprioceptifs) (Bénistan & Gillas, 2020) ou encore concernant la difficulté à appliquer ces critères en raison de la grande variabilité phénotypique des patients (McGillis et al., 2020). Des auteurs ayant défini des groupes parmi une population mixte de patients SEDh et TSH ont montré que les critères diagnostiques ne permettaient pas de différencier les patients selon la sévérité de l'atteinte (Copetti et al., 2019). Une autre étude a montré que lors de l'application des critères de New-York à une population de 131 patients anciennement diagnostiqués SEDh, seuls 20 patients correspondaient aux nouveaux critères diagnostiques (McGillis et al., 2020).

La pose du diagnostic fait partie des besoins des patients qui souhaitent pouvoir nommer leurs problèmes. En raison d'une apparence physique normale, ces derniers se sentent jugés ou incompris et observent parfois des changements de comportements à partir du moment où le diagnostic est posé. Le fait de donner un nom à leurs maux leur permet également de se projeter, de pouvoir prévenir ou d'essayer d'améliorer leur situation (Palomo-Toucedo et al., 2020).

Les critères diagnostiques et la classification sont des problèmes majeurs dans le SEDh. D'une part pour les patients qui en raison du flou soulevé par les changements successifs de classification peuvent se retrouver confrontés à la non-reconnaissance de la pathologie par certains professionnels et à des délais extrêmement longs pour l'établissement du diagnostic. D'autre part, pour la recherche, où la diversité des conditions étudiées (SED, SEDh, SHA, TSH, etc.) entraine un vaste flou sur la transférabilité de ce qui a été établi pour les autres conditions et empêche le regroupement des études et des données pour établir des lignes de conduite claires.

Un long délai diagnostic (durée entre l'apparition des premiers symptômes et établissement du diagnostic) est fréquemment observé dans la littérature (Bénistan & Martinez, 2019) et peut s'avérer très important comme montré par Baeza-Velasco et al. (2018a) qui ont retrouvé un délai moyen de 22 ans sur une population de 80 patients SEDh. Les patients doivent souvent rencontrer plusieurs praticiens pour confirmer leur diagnostic (Arthur et al., 2016). Ce long délai diagnostic retarde la mise en place d'un traitement adapté (Arthur et al., 2016). Certains auteurs évoquent la proximité des critères diagnostiques avec ceux du syndrome de fatigue chronique comme un élément possible de confusion (Hakim et al., 2017a). Le diagnostic serait plus précoce chez les hommes que chez les femmes (Demmler et al., 2019).

- ► Le diagnostic du SEDh est clinique et basé sur les critères diagnostiques de 2017. Ces critères sont volontairement plus stricts par rapport aux précédents pour permettre l'identification par la recherche des anomalies génétiques ou moléculaires.
- ► Leur refonte a été associée à la création des TSH qui comprennent toutes les conditions d'hypermobilité symptomatique qui ne correspondent pas aux critères diagnostiques d'un syndrome existant. Les liens entre SEDh et TSH restent discutés malgré un avis émis de la part du consortium de 2017.

1.3.4. Prévalences

Les données sur la prévalence de l'hypermobilité sont très variables avec des valeurs allant de 2 à 57% (**Tableau 3**) (Baeza-Velasco et al., 2011b; Bravo & Wolff, 2006; Clark & Simmonds, 2011; Glans et al., 2022; Juul-Kristensen et al., 2017a; Mulvey et al., 2013; Remvig et al., 2007). L'hypermobilité a été évaluée dans ces études soit avec le *5PQ* (Hakim & Grahame, 2003) soit avec le score de Beighton (Beighton et al., 1973). On notera que des scores limites différents ont été utilisés pour le score de Beighton. Par ailleurs, les âges moyens et médians des populations cibles sont très différents (de 21 à 55 ans). L'une des études ayant utilisé les deux systèmes d'évaluation a montré une prévalence supérieure lors de l'utilisation du *5PQ* par rapport au score de Beighton (Glans et al., 2022). Ceci peut s'expliquer par le fait que le *5PQ* évalue une hypermobilité actuelle ou passée alors que le score de Beighton ne s'intéresse qu'à l'hypermobilité actuelle. Toutefois, l'étude la plus vaste (n=12853), qui a utilisé le *5PQ* pour définir l'hypermobilité (qui en théorie ne doit donc pas être influencé par l'âge plus élevé des participants), rapporte l'une des prévalences parmi les plus basses (18%) (Mulvey et al., 2013). La grande variabilité des paramètres et des résultats ne permet pas de définir une prévalence pour l'hypermobilité avec certitude et pose la question des propriétés métrologiques des outils de mesure utilisés. La plupart des études semblent indiquer une prédominance de l'hypermobilité chez les femmes avec un ratio compris entre 1,8:1 et 2,5:1.

Concernant l'hypermobilité symptomatique ou SHA (voir **1.3.3. Classification et diagnostic**), et à l'image des résultats obtenus pour l'hypermobilité, on observe à nouveau une grande variabilité (de 5 à 40%) dans les résultats présentés par les différentes études sur le sujet (**Tableau 3**). La prédominance féminine reste toutefois une tendance commune.

Concernant la prévalence de l'ensemble des SED, celle-ci est estimée à environ 1/5000 (Steinmann et al., 2002). Ce chiffre est une estimation, tout comme la proportion évoquée de 80 à 90% de SEDh parmi l'ensemble des SED (Tinkle et al., 2017). Une étude récente menée au pays de Galles retrouve une proportion similaire de 84% de SEDh sur un groupe de 136 patients dont la forme avait été renseignée (Demmler et al., 2019). Cette étude a également mis en avant une prévalence commune (SED et SHA) de 194,2/100 000, soit environ 1/500. En rapportant cette prévalence aux pourcentages de chaque condition (16% de SED et 84% de SHA) on retrouve une prévalence de 31/100 000 pour les SED, soit environ 1,5/5000 ce qui reste assez proche des valeurs estimées. En revanche en appliquant ce même calcul au SHA on retrouve une prévalence proche de 8/5000 soit 0,16% ce qui est extrêmement faible en comparaison aux données citées précédemment. Ceci peut s'expliquer par le fait que les

données de cette étude sont basée sur des codes diagnostiques renseignés dans une base de données de santé et qu'il est donc nécessaire qu'un diagnostic d'hypermobilité symptomatique ait été posé, alors que les autres études recherchaient directement la correspondance avec le diagnostic soit par le biais d'un questionnaire soir par le biais d'un examen physique. Il est également important de noter que les diagnostics de cette étude ont été établis sur les anciens critères de Villefranche et non pas sur les critères de New-York de 2017.

On estime le nombre de malades (2017) à environ 255 millions dans le monde, chiffre qui a potentiellement diminué avec les critères diagnostiques plus stricts de 2017 (Tinkle et al., 2017).

- ► L'hypermobilité articulaire est caractérisée par une capacité de mouvement excessive au niveau d'une ou plusieurs articulations. Elle est généralement évaluée par le score de Beighton, parfois en association avec le *5PQ*.
- ► La prévalence de l'hypermobilité rapportée dans la littérature est très variable et il n'est pas possible à ce jour de définir une prévalence avec certitude. Ces conclusions sont similaires pour la prévalence de l'hypermobilité symptomatique.
- ► Les études les plus récentes sur la prévalence des SED retrouvent une valeur proche de 1/5000. Les données semblent également confirmer la proportion de SEDh parmi ces derniers autour de 85%.
- ► Une tendance très claire à la prédominance féminine est retrouvée pour l'ensemble de ces conditions.

***Tableau 3** : Regroupement des données disponibles autour des prévalences de l'hypermobilité symptomatique ou non, des SED et du SEDh.*

Prévalence	De	Critère	Population étudiée	Âge	% de femme	Prédominance féminine	Auteurs	Année
Hypermobilité et hypermobilité articulaire généralisée								
23%	Hypermobilité	Beighton ≥ 4/9	64 sujets chiliens staff médical et paramédical (CTRL)	43 (médian)	-	-	Bravo et Wolff	2006
2 à 57%	Hypermobilité	Revue					Remvig et al.	2007
30%	Hypermobilité	Beighton ≥ 4/9	90 femmes omani du staff de l'hopital (CTRL)	28 (moyen)	100	(Femmes uniquement)	Clark et Simmonds	2011
39%	Hypermobilité	Beighton ≥ 5/9	365 étudiants français	21 (moyen)	80	-	Baeza-Velasco et al.	2011
18%	Hypermobilité	5PQ ≥ 2/5	12853 population générale du Royaume-Uni	55 (médian)	57	2,5:1	Mulvey et al.	2013
30%	Hypermobilité articulaire généralisée	5PQ ≥ 2/5	989 participants population générale du Danemark	50 (médian)	56	41% vs 17% (2,4:1)	Juul-Kristensen et al	2017
8%	Hypermobilité articulaire généralisée	Beighton ≥ 4/9	419 CTRL population générale de Suède	32 (moyen)	59	11% vs 5% (2,2:1)	Glans et al.	2022
31%		5PQ ≥ 2/5				38% vs 21% (1,8:1)		
Hypermobilité symptomatique ou syndrome d'hypermobilité articulaire								
39%	SHA	Brighton	64 sujets chiliens staff médical et paramédical (CTRL)	43 (médian)	-	-	Bravo et Wolff	2006
40%	SHA	Brighton	365 étudiants français	21 (moyen)	80	45% vs 19%	Baeza-Velasco et al.	2011
5%	hypermobilité symptomatique	Beighton ≥ 4/9 + ≥ 1/4 question symptomatique	419 CTRL population générale de Suède	32 (moyen)	59	7% vs 2%	Glans et al.	2022
20%	hypermobilité symptomatique	5PQ ≥ 2/5 + ≥ 1/4 question symptomatique				25% vs 13%		
SED								
0,02%	SED tous types confondus	Estimation					Steinmann et al.	2002
0,016% à 0,018%	SEDh	Estimation (SEDh = 80 à 90 des SED tous types confondus)					Tinkle et al.	2017
0,20%	SED (16%) + SHA (84%)	Code diagnostic	Population générale du Pays de Galle	-	-	2,3:1	Demmler et al.	2019

Abréviations : 5PQ, 5-part questionnaire ; CTRL, population contrôle dans l'étude ; SED, syndrome d'Ehlers-Danlos ; SEDh, syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile ; SHA, syndrome d'hypermobilité articulaire.

Chapitre 2 : Présentation clinique du SEDh

Les complaintes rapportées par les patients sont nombreuses et de nature variée (Murray et al., 2013; Rombaut et al., 2011b). Un tiers des patients expérimente entre 15 et 25 symptômes (Murray et al., 2013). En plus des complaintes musculosquelettiques rapportées par l'ensemble des patients, 95% d'entre eux rapportent d'autres complaintes non-musculosquelettiques (De Wandele et al., 2013). Les complaintes les plus communément rapportées dans la littérature sur les troubles liés à l'hypermobilité sont l'incapacité, la douleur, la fatigue et les complaintes psychologiques (Scheper et al., 2016). Le terme incapacité, remplacé par l'expression limitations d'activité dans la dernière classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé, est défini comme : « difficultés qu'un individu peut éprouver dans l'accomplissement de ses activités » (OMS, 2001). On retrouve également parmi les complaintes des troubles de l'équilibre, de la proprioception et de la marche, des troubles respiratoires, des troubles neurologiques, des troubles gastro-intestinaux et des troubles uro-gynécologiques (Castori et al., 2010; De Wandele et al., 2013; Murray et al., 2013).

La grande variété de symptômes expérimentés par les patients pose la question de l'importance relative de chacun d'entre eux et de leur impact sur la qualité de vie.

Plusieurs phases sont décrites dans le déroulement de la maladie (**Figure 3**). Une première phase (première décade), qualifiée de phase hypermobile, est caractérisée principalement par l'hypermobilité articulaire et des épisodes douloureux aigus liés à des traumatismes (Castori et al., 2010, 2013). On y retrouve un manque de coordination, des céphalées occasionnelles, de la fatigabilité, des épisodes de constipation et une sensibilité alimentaire accrue (Castori et al., 2010, 2013). Une exacerbation des symptômes dans la période péri-pubertaire chez les femmes atteintes d'un SED est évoquée par certains auteurs (Bascom et al., 2021b).

Cette phase est suivie par une seconde (deuxième et troisième décade), qualifiée de phase douloureuse, où survient une chronicisation progressive de la douleur associée à des chutes, des paresthésies, un mauvais sommeil, des douleurs gynécologiques et des troubles fonctionnels gastro-intestinaux (Castori et al., 2010, 2013).

Enfin la troisième phase décrite (quatrième et cinquième décade), qualifiée de phase de raideur en raison du passage de l'hypermobilité vers une raideur articulaire, est considérée comme fortement invalidante avec principalement une faiblesse musculaire, des douleurs chroniques et une fatigue importante (Castori et al., 2010, 2013). Cette transformation de l'hypermobilité en

raideur avec l'âge était déjà envisagée très tôt dans la découverte de la maladie (Beighton & Horan, 1969).

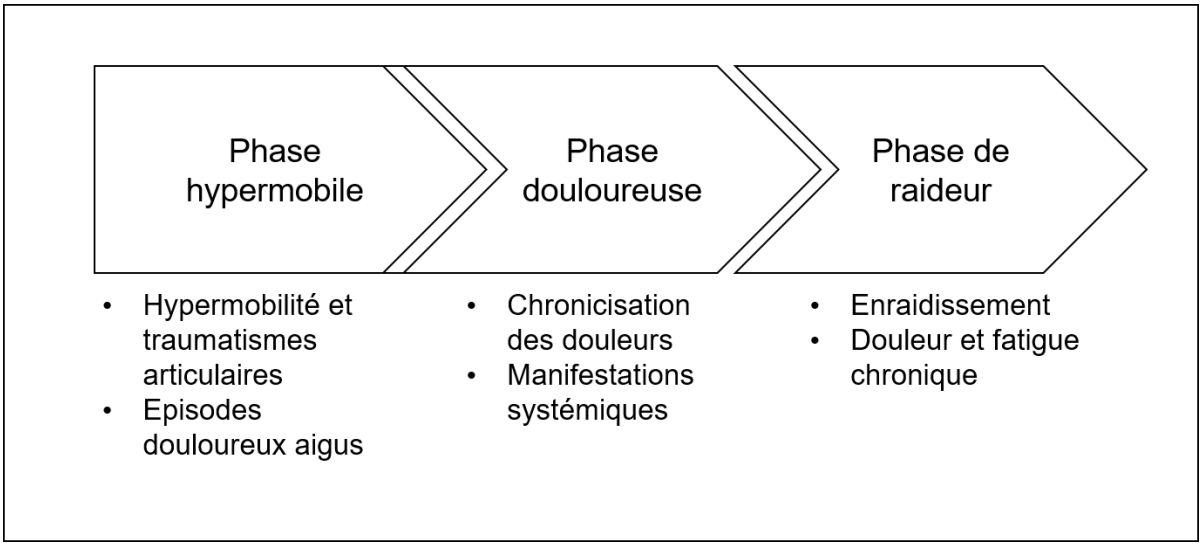

***Figure 3** : Phases d'évolution du SEDh décrites par Castori et al. 2010 et 2013.*

Dans une tentative de classification en groupes, sur une population de patients atteints de SED variés et à partir de la douleur et de la fatigue, des auteurs ont établis 3 groupes. Le premier correspond à une prédominance douloureuse et est réparti équitablement entre les différents types de SED, le deuxième a une forte symptomatologie et correspond plus particulièrement à des SEDh et des SEDc et le troisième est lié à une fatigue mentale et une somnolence journalière élevées avec une douleur plus basse et correspond davantage aux SEDv et aux formes rares. Le groupe fortement symptomatique (principalement SEDh et SEDc) présente une détérioration plus importante de la qualité de vie et plus de symptômes respiratoires (Schubart et al., 2019).

D'autres auteurs ont tenté de réaliser des groupes en fonction des symptômes des patients atteints d'un SEDh (selon les critères de Villefranche). Ils ont trouvés trois groupes avec les caractéristiques suivantes par ordre de prévalence : (1) signes cutanés, migraine et fatigue, (2) fatigue, signes cutanés et complaintes gastro-intestinales et (3) complaintes musculo-squelettiques seules. Le groupe 2 semblait le plus impacté avec une atteinte fonctionnelle plus importante et de nombreux symptômes non musculosquelettiques (De Wandele et al., 2013).

- ► Les patients atteints de SEDh présentent de nombreuses complaintes musculo-squelettiques et non-musculosquelettiques.
- ► Ces symptômes sont très variés et on retrouve une grande variabilité phénotypique parmi ces patients.
- ► Ceci pose la question de l'importance relative de chacun des symptômes et de leur impact sur la qualité de vie.
- ► On décrit une évolution en trois phases du SEDh avec une phase hypermobile, une phase douloureuse et une phase de raideur.

2.1. Troubles du système musculosquelettique

Les troubles du système musculosquelettique décrits dans ce travail, correspondent aux affections de l'appareil locomoteur qui peuvent toucher les os, les muscles ou les articulations. La modification des propriétés mécaniques des différents tissus du système musculosquelettique, riches en collagène, entraine une large variété de manifestations. L'exemple le plus courant étant le système ligamentaire plus lâche qui favorise les subluxations et les luxations articulaires.

Une des premières études sur les troubles orthopédiques dans le SED date de 1969 avec l'évaluation de cent patients et la première utilisation du score de Beighton (Beighton & Horan, 1969). Les auteurs ont alors retrouvé de nombreux troubles orthopédiques chez ces patients : luxations, épanchements articulaires, instabilités articulaires, déformations etc.

Ces troubles ont été depuis rapportés par de nombreux auteurs avec principalement des luxations et des subluxations mais également des crampes musculaires, des douleurs articulaires, des déformations, des inflammations et de l'arthrose (Berglund et al., 2005; Castori et al., 2010; Rombaut et al., 2010b; Stanitski et al., 2000; Tinkle et al., 2017). L'hypermobilité est déjà présente dans l'enfance et des troubles de la croissance peuvent être retrouvés (Castori et al., 2010). La présence ou non d'anomalies osseuses (diminution de la densité osseuse) est controversée (Aubry-Rozier et al., 2021; Eller-Vainicher et al., 2016; Tinkle et al., 2017). Les douleurs articulaires sont principalement retrouvées dans les épaules, les genoux, le dos, les chevilles et les pieds mais sont également courantes dans les autres articulations et en font un des symptômes musculosquelettiques les plus présents pour les patients (Rombaut et al., 2010b). Les douleurs sont détaillées dans la partie **2.2. Douleurs et kinésiophobie**.

Plusieurs auteurs ont montré une diminution de force avec, pour certains, une masse musculaire conservée, ceci étant en faveur d'une anomalie dans la structure musculaire ou dans la MEC (Robbins et al., 2020; Rombaut et al., 2012b; Scheper et al., 2017). Ces mêmes auteurs ont retrouvé des propriétés passives des complexes musculo-tendineux modifiées avec une tension musculaire passive réduite et une rigidité du tendon réduite (Rombaut et al., 2012a). L'élasticité augmentée des différentes structures entrainerait une diminution de la transmission de la force musculaire (Rombaut et al., 2012b). Cette diminution de force est associée à une limitation d'activité (Scheper et al., 2017). L'endurance musculaire a également été retrouvée réduite et des altérations mitochondriales qui pourraient contribuer à la fatigue et à la douleur ne sont pas exclues (Rombaut et al., 2012b).

- ► La modification des propriétés mécaniques des tissus du système musculosquelettique dans le SEDh est responsable d'une plus grande laxité et donc potentiellement de luxations et de subluxations.
- ► On retrouve également des douleurs articulaires, une diminution de la force musculaire et une diminution de l'endurance musculaire.
- ► Les modifications de force pourraient être liées aux modifications des propriétés mécaniques des tendons.

2.2. Douleurs et kinésiophobie

La douleur est « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle » (IASP, 1994).

Les douleurs sont fréquentes (Bénistan & Martinez, 2019; Murray et al., 2013; Sacheti et al., 1997; Zhou et al., 2018) et souvent sévères (Baeza-Velasco et al., 2019; Rombaut et al., 2011b; Sacheti et al., 1997) dans le SEDh.

Elles sont plus importantes et plus invalidantes que chez des sujets sains (Arthur et al., 2016; Celletti et al., 2013a), contribuent aux limitations d'activité (Baeza-Velasco et al., 2019; Tinkle et al., 2017) et impactent la qualité de vie (Baeza-Velasco et al., 2019; Chopra et al., 2017). L'impact de la douleur sur la vie quotidienne est similaire à celui retrouvé dans la fibromyalgie (Molander et al., 2020). Les douleurs sont considérées comme l'un des symptômes les plus invalidants (avec la fatigue) par les patients, mais ces derniers rapportent avoir appris à « vivre

avec » (Palomo-Toucedo et al., 2020). La dissociation entre douleur et fatigue n'est pas toujours claire pour les patients (Sætre & Eik, 2019).

Bien que les douleurs présentent de nombreuses étiologies potentielles (Chopra et al., 2017; Tinkle et al., 2017), elles débutent souvent par un traumatisme articulaire, engendrant une douleur aigue et localisée (Castori et al., 2010; Syx et al., 2017; Zhou et al., 2018) puis ont tendance à se chroniciser et à devenir plus diffuses (Bénistan & Martinez, 2019; Castori et al., 2010, 2012; Chopra et al., 2017; Syx et al., 2017). On suppose une influence de la MEC dans la généralisation et la chronicisation de la douleur (Syx et al., 2017).

Les douleurs dans le SEDh sont variées, elles peuvent être nociceptives (qui résulte de l'atteinte actuelle, ou potentielle, d'un tissu non nerveux et qui est due à l'activation de nocicepteurs), neuropathiques (causée par une lésion ou une maladie du système nerveux somatosensoriel) ou mixtes (Aubry-Rozier et al., 2021; Bénistan & Gillas, 2020; Bénistan & Martinez, 2019; Castori et al., 2012; De Wandele et al., 2014b; IASP, 1994; Syx et al., 2017; Zhou et al., 2018). Elles peuvent être associées à des troubles sensitifs (Syx et al., 2017). On retrouve également de nombreuses douleurs articulaires (Rombaut et al., 2010b) des céphalées (Castori et al., 2010, 2012, 2013; De Wandele et al., 2013) et des douleurs abdominales (Castori et al., 2012). Les céphalées sont variables en type et en sévérité avec un lien potentiel avec une hyperlaxité cervicale, une dysfonction musculaire ou la dysautonomie (Tinkle et al., 2017).

Parmi les facteurs qui pourraient influencer ces douleurs, on retrouve la proprioception altérée (Chopra et al., 2017; Syx et al., 2017) et la faiblesse musculaire (Syx et al., 2017). Les douleurs sont souvent associées à une sensibilisation centrale et à certains traits psychologiques (Zhou et al., 2018). On retrouve également une diminution de l'inhibition douloureuse similaire à celle présente dans la fibromyalgie (De Wandele et al., 2014b). Le fait d'être actif professionnellement serait corrélé à une douleur plus sévère dans le SEDh (Kalisch et al., 2020). Les patients ayant un niveau élevé de douleurs présentent également un plus grand nombre de symptômes (Murray et al., 2013).

La douleur dans le SEDh est donc multifactorielle et influencée par l'environnement et la génétique (Syx et al., 2017).

Les traumatismes articulaires, favorisés par l'hypermobilité, entrainent des stratégies d'évitement de la douleur et de la kinésiophobie (appréhension du mouvement) avec une hypervigilance aux sensations corporelles, une diminution de l'activité physique entrainant un déconditionnement, une intolérance à l'exercice et une aggravation de la douleur, de la fatigue

et des sentiments négatifs (voir également **2.5. Déconditionnement**) (Baeza-Velasco et al., 2019; Celletti et al., 2013a; Rombaut et al., 2010b; Syx et al., 2017). La kinésiophobie est définie comme la peur excessive, irrationnelle et invalidante d'effectuer un mouvement physique due à un sentiment de vulnérabilité à une blessure (ou récidive de blessure) douloureuse (Luque-Suarez et al., 2019).

- ► La douleur dans le SEDh est fréquente et souvent chronique et diffuse. Elle peut être nociceptive ou neuropathique. Elle est multifactorielle et influencée par l'environnement et la génétique.
- ► Elle débute généralement par un traumatisme articulaire puis, suite à l'instauration de stratégies d'évitement de la douleur, mène à la kinésiophobie.

2.3. Fatigue

Une définition de la fatigue adaptée à un usage clinique est la difficulté à entreprendre ou à maintenir des activités volontaires (Chaudhuri & Behan, 2004). La fatigue est traitée ici, en dehors d'une précision particulière, au sens large, c'est-à-dire qu'elle est globale, à la fois physique et mentale. La fatigue chronique est une fatigue persistante ou récurrente présente depuis plus de 6 mois, inexpliquée par d'autres conditions, qui n'est pas le résultat d'un exercice, qui n'est pas substantiellement diminuée par le repos et qui résulte en une atteinte ou une réduction substantielle de la capacité à s'engager dans un niveau normal d'activités (Hakim et al., 2017a).

La fatigue est très présente, sévère et fréquemment rapportée dans les études (Bénistan & Martinez, 2019; Castori et al., 2012; De Wandele et al., 2013; Krahe et al., 2018; Tinkle et al., 2017; Voermans et al., 2010). Elle est plus importante chez les sujets SEDh ou TSH comparativement à des sujets sains (Celletti et al., 2012, 2013a). Elle est associée aux limitations d'activité (Scheper et al., 2016). On retrouve souvent un syndrome de fatigue chronique associé au SEDh (Castori et al., 2012).

La fatigue est considérée comme un des symptômes les plus invalidants (avec la douleur) par les patients (Palomo-Toucedo et al., 2020). Associée aux troubles du sommeil (insomnie ou sommeil non-récupérateur), elle restreint les performances de la journée (Palomo-Toucedo et

al., 2020; Tinkle et al., 2017). Elle augmente le risque de chutes et de traumatismes (Tinkle et al., 2017) et pourrait impacter la marche (Celletti et al., 2012)

La fatigue est multifactorielle et les causes rapportées dans la littérature sont nombreuses (Tinkle et al., 2017). On retrouve la dysautonomie et ses conséquences (troubles orthostatiques, vertiges), le niveau d'activité physique, le déconditionnement, la faiblesse musculaire, les troubles viscéraux, les troubles du sommeil, les troubles de la concentration, le fonctionnement social, la douleur, l'anxiété, la dépression, la satisfaction du patient vis-à-vis de son diagnostic, la kinésiophobie, l'hypermobilité ou encore la médication (analgésique et sédative) (Castori et al., 2012, 2013; De Wandele et al., 2016; Hakim et al., 2017a; Krahe et al., 2018; Tinkle & Levy, 2019; Voermans et al., 2010, 2011).

- ► La fatigue est sévère, chronique et multifactorielle. Elle est l'un des symptômes les plus invalidants.
- ► De nombreuses hypothèses sur l'étiologie ont été rapportées dans la littérature.

2.4. Troubles de l'équilibre, la proprioception ou la marche

La position érigée chez l'humain est maintenue par des mécanismes de rétrocontrôle qui appliquent un moment correctif lors de la détection de mouvements de balancement du corps par les systèmes visuels, vestibulaires et proprioceptifs (Henry & Baudry, 2019). Bien que les termes équilibre et contrôle postural soient proches et souvent interchangés, il est possible de dire que l'équilibre correspond à la mesure cliniquement observable du système de contrôle postural humain (Şimşek & Şimşek, 2020).

La proprioception ou sensibilité mécanique profonde renseigne le système nerveux central sur la position des segments corporels. Elle fait intervenir des mécanorécepteurs particuliers, nommés propriocepteurs, qui présentent un seuil d'activation bas et qui sont à l'origine de fibres nerveuses de gros calibre ce qui permet une conduction nerveuse rapide (Lacour & Belon, 2016). Ces récepteurs sont de trois types :

(1) Les fuseaux neuromusculaires sont présents dans les muscles striés et sont formés de capsules de tissu conjonctif entourant quelques fibres musculaires spécialisées (intrafusales). Ces fibres peuvent se contracter (innervation par un motoneurone γ). Le récepteur consiste en la terminaison annulospiralée d'une fibre sensitive entourant le centre d'une fibre musculaire

intrafusale. Il renseigne sur le degré d'allongement du muscle. La densité en fuseaux neuromusculaires varie selon les muscles (Lacour & Belon, 2016).

(2) Les organes tendineux de Golgi sont localisés entre les fibres de collagène qui forment les tendons et renseignent le système nerveux central sur les changements de tension (Lacour & Belon, 2016).

(3) Enfin les récepteurs articulaires sont situés dans les capsules articulaires ou autour de celles-ci et transmettent des informations sur la position des membres et sur les mouvements des articulations (Lacour & Belon, 2016).

Les signaux proprioceptifs sont transmis par les fibres sensitives de gros calibre 1a et 1b. Une partie de ces signaux est à destination du cortex somesthésique par le biais du tronc cérébral puis du thalamus dans un but de conscientisation de la position des segments corporels. Une partie des fibres présente des collatérales au niveau de la moelle épinière qui font synapse avec les motoneurones α et forment des boucles impliquées dans les réflexes segmentaires. Ces boucles interviennent dans la régulation de la posture. Enfin, une partie des signaux est transmise au cervelet et permet le contrôle de la bonne exécution des mouvements (Lacour & Belon, 2016).

De nombreux patients avec un SEDh rapportent des problèmes d'équilibre et des chutes ayant engendré une peur de chuter (Rombaut et al., 2011c). Plusieurs études ont montré que le contrôle postural était déficitaire en comparaison avec des sujets témoins et que cette atteinte était majorée lors de la privation des afférences visuelles (Dupuy et al., 2017; Galli et al., 2011b; Rombaut et al., 2011c). Ce déficit peut s'expliquer au moins en partie par une proprioception altérée, évaluée par la perception de la position des segments corporels (Clayton et al., 2015; Rombaut et al., 2010a; Scheper et al., 2017). Cependant aucune différence significative avec une population contrôle n'a été retrouvée lors de l'évaluation de la perception vibratoire (qui utilise les mêmes voies nerveuses que la proprioception) (Rombaut et al., 2010a), seule une asymétrie de la perception vibratoire a été retrouvée (Bénistan & Martinez, 2019).

Les raisons de ce déficit proprioceptif ne sont pas encore clairement établies et plusieurs hypothèses ont été émises comme une atteinte des récepteurs articulaires en raison de l'hypermobilité articulaire et des traumatismes associés, une diminution de la densité des récepteurs au niveau articulaire, un seuil de recrutement des récepteurs plus élevé en raison de l'hypermobilité ou une influence de la douleur sur l'acuité proprioceptive (Chopra et al., 2017; Rombaut et al., 2010a; Scheper et al., 2017). Certains auteurs ont cependant souligné le

paradigme observé entre une amplification somato-sensorielle retrouvée dans plusieurs études et la diminution de l'intéroception (Baeza-Velasco et al., 2019). Des troubles proprioceptifs ainsi qu'une difficulté à maintenir une position érigée prolongée ont également été mis en avant dans le SHA (Bates et al., 2021; Sahin et al., 2008).

La marche fait partie des problèmes rapportés par les patients et plusieurs auteurs ont montré des anomalies de la marche comme une vitesse de marche réduite, une longueur de pas réduite, une dorsiflexion de cheville réduite, une modification de l'activation musculaire au cours de la marche ou encore une capacité de propulsion diminuée (Celletti et al., 2013b; Cimolin et al., 2011; Galli et al., 2011a; Robbins et al., 2020; Rombaut et al., 2011c). Ces anomalies pourraient s'expliquer par un déficit proprioceptif, par la faiblesse musculaire ou par la fatigue (Celletti et al., 2012; Robbins et al., 2020).

- ► On retrouve une diminution de l'équilibre dans le SEDh pouvant aller jusqu'à la chute.
- ► La proprioception renseigne le système nerveux central sur la position des segments corporels. Elle est altérée dans le SEDh mais l'origine de cette altération reste inconnue.
- ► Des anomalies de la marche comme une vitesse et une longueur de pas réduite ou encore une capacité de propulsion diminuée ont été mises en évidence.
- ► L'ensemble de ces dysfonctions entraine un retentissement fonctionnel important.

2.5. Déconditionnement

Bien que l'intolérance à l'exercice soit rapportée (De Wandele et al., 2013) et que le déconditionnement soit parfois évoqué (Castori et al., 2012; Celletti et al., 2013b; Scheper et al., 2017; Tinkle et al., 2017). Les études portant sur les indices physiologiques d'un tel déconditionnement sont peu nombreuses.

On retrouve une diminution de la force et de l'endurance musculaire (Robbins et al., 2020; Rombaut et al., 2012b; Scheper et al., 2017; Voermans et al., 2011), une distance parcourue lors du test de marche de six minutes (TM6) réduite (Scheper et al., 2017) ou normale (Reychler et al., 2019) et des performances réduites lors du test de lever de chaise de 5 mouvements ou de 30 secondes (Rombaut et al., 2012b; Scheper et al., 2017). En dehors de ces mesures, on retrouve une diminution de l'activité physique évaluée avec divers questionnaires (Rombaut et al., 2010b, 2012b; Voermans et al., 2011).

Toutefois, aucune étude n'a exploré la réponse physiologique de ces patients à un exercice maximal, comme lors d'une exploration fonctionnelle à l'exercice.

Les hypothèses les plus fréquentes sur l'origine possible de ce déconditionnement décrivent un cercle vicieux (**Figure 4**) instauré initialement par un traumatisme articulaire engendrant de la douleur et par conséquent des modifications de comportement en vue de réduire la douleur comme la kinésiophobie (Baeza-Velasco et al., 2019). Ce comportement entraine une diminution des activités physiques et donc un déconditionnement progressif associé à une perte de force musculaire et une instabilité articulaire augmentée (Castori et al., 2012; Celletti et al., 2013a). Cette instabilité articulaire augmentée peut conduire à de nouveaux traumatismes articulaires qui engendreront à leur tour de la douleur.

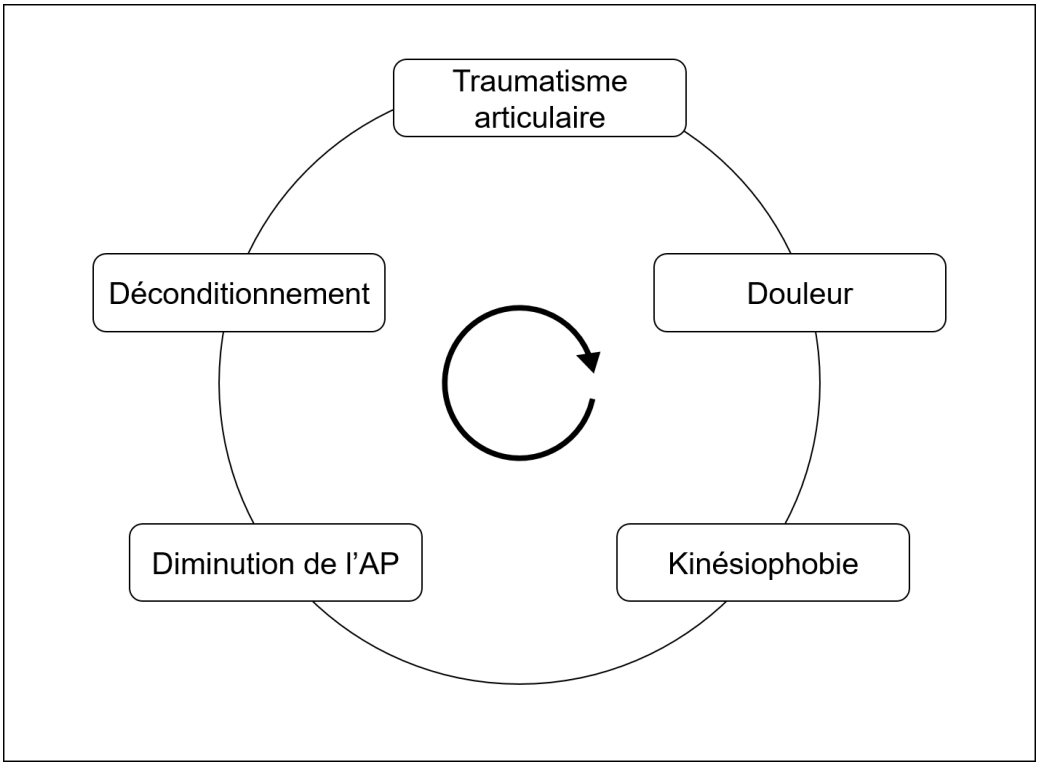

***Figure 4** : Cercle vicieux retrouvé suite à un traumatisme articulaire dans le SEDh.*
Abréviation : AP, activité physique.

- ► Peu d'études ont été menées sur les indices physiologiques du déconditionnement chez les patients atteints d'un SEDh.
- ► En dehors d'une activité réduite évaluée par des questionnaires, on retrouve une diminution de force et de l'endurance musculaire, une distance réduite ou normale au TM6 et une performance réduite lors des tests de lever de chaise.
- ► Il est nécessaire d'évaluer la réponse physiologique à l'exercice de ces patients.
- ► On retrouve un cercle vicieux dans le SEDh initié par un traumatisme articulaire entrainant des douleurs, de la kinésiophobie, une diminution de l'activité physique et un déconditionnement.

2.6. Troubles respiratoires

Plusieurs auteurs ont décrit des manifestations respiratoires dans le SEDh (Bascom et al., 2021a; Chohan et al., 2021). L'étude de la fonction respiratoire dans cette pathologie faisant partie des principaux travaux de cette thèse, elle sera traitée séparément (voir **Chapitre 3 : Fonction respiratoire et SEDh**).

2.7. Troubles neurologiques

Des troubles du système nerveux autonome (SNA) sont fréquemment décrits avec principalement une intolérance orthostatique et un syndrome de tachycardie orthostatique posturale (Celletti et al., 2020; Chan et al., 2019; De Wandele et al., 2014c, 2014a, 2016; Hakim et al., 2017b; Rombaut et al., 2011a; Tinkle et al., 2017). Une étude a montré qu'un patient sur trois qui présentait un syndrome de tachycardie orthostatique posturale correspondait aux critères du SEDh (Miller et al., 2020). Des hypotensions orthostatiques et des hypotensions à médiation neuronale sont également rapportées (Hakim et al., 2017b). Des auteurs ont montré une activité sympathique plus importante au repos et une réactivité sympathique diminuée aux stimuli alors que la régulation parasympathique semblait normale (De Wandele et al., 2014c).

Bien qu'une association soit reconnue entre ces troubles et la fatigue, la douleur, la qualité de vie, le déconditionnement ou les troubles anxieux, les liens de causalité n'ont pas encore été établis (De Wandele et al., 2014a; Hakim et al., 2017b). Des troubles gastro-intestinaux pourraient également être liés à une dérégulation du SNA et sont rapportés par les patients (De Wandele et al., 2014a).

Des hypothèses ont été émises pour tenter d'expliquer ces troubles comme une hypoperfusion cérébrale, une hyperréactivité adrénergique, une modification de structure des vaisseaux sanguins, une malformation d'Arnold-Chiari (anomalie structurale du cervelet), une neuropathie des petites fibres ou encore un taux élevé d'histamine (De Wandele et al., 2016; Hakim et al., 2017b; Miller et al., 2020).

Parmi les troubles neurologiques autres que les troubles du système nerveux autonome, on retrouve principalement les céphalées, des troubles issus d'instabilités ou de malformations de la colonne vertébrale avec des répercussions neurologiques et des troubles neuromusculaires (Henderson et al., 2017). Bien qu'évoquée, l'association entre le SED et les dystonies ou les troubles neurologiques du mouvement n'a pas encore été validée scientifiquement (Henderson et al., 2017).

► Les dysfonctions du système nerveux autonome ou dysautonomies sont courantes dans le SEDh. Les liens de causalité avec la fatigue, la douleur et les troubles gastro-intestinaux ne sont pas clairement établis.

2.8. Troubles gastro-intestinaux

Les manifestations digestives sont communes dans les SED et dans le SEDh, elles sont souvent bénignes mais présentent des conséquences majeures sur la qualité de vie (Zeitoun et al., 2013). On retrouve des troubles organiques (côlon irritable, maladies cœliaques, reflux gastro-œsophagiens) et des symptômes gastro-intestinaux fonctionnels (sans atteinte organique) (Castori et al., 2010; Fikree et al., 2017; Lam et al., 2020; Zeitoun et al., 2013). L'incidence de ces symptômes augmenterait avec l'âge (Fikree et al., 2017).

Des auteurs ont retrouvé parmi des patients hypermobiles (SEDh et TSH) une prévalence de 98% pour les troubles gastro-intestinaux fonctionnels contre 47% dans un groupe contrôle (Lam et al., 2020). Inversement plusieurs auteurs ont retrouvé dans des populations de patients avec des troubles gastro-intestinaux fonctionnels une prévalence importante de l'hypermobilité et du nombre de comorbidités non gastro-intestinales (Kovacic et al., 2014; Zarate et al., 2010).

Les liens entre les troubles gastro-intestinaux, l'hypermobilité et le tissu conjonctif restent mal compris (Fikree et al., 2017; Tinkle et al., 2017). Il existe plusieurs hypothèses comme des anomalies de la MEC (Zarate et al., 2010), une hyperextensibilité du système gastro-intestinal

(Zeitoun et al., 2013), des altérations des propriétés mécaniques des parois digestives (Kovacic et al., 2014), une distension de l'estomac (Kovacic et al., 2014), une fatigue accrue du système gastro-intestinal associée à une mauvaise cicatrisation (Zarate et al., 2010), des troubles proprioceptifs (Zeitoun et al., 2013) ou encore un trouble du SNA (Fikree et al., 2017; Kovacic et al., 2014; Zarate et al., 2010; Zeitoun et al., 2013).

► Les troubles gastro-intestinaux sont fréquents dans le SEDh. Ils peuvent être organiques ou fonctionnels et leur étiologie est incertaine.

2.9. Troubles uro-gynécologiques

Les troubles uro-gynécologiques décrits dans le SEDh sont des incontinences urinaires, des prolapsus, des menstruations abondantes et des douleurs pelviennes (Castori et al., 2010; Tinkle et al., 2017). Ces troubles peuvent affecter la sexualité des patients (Bennett et al., 2019b). Des complications lors des accouchements sont également fréquemment rapportées bien que les études soient contradictoires à ce sujet (Tinkle et al., 2017). La prévalence de l'incontinence urinaire dans une population mixte de patients diagnostiqués SEDh ou SHA est de 84% avec une fréquence modérée (Chan et al., 2019).

► Des troubles uro-gynécologiques divers peuvent être retrouvés dans le SEDh.

2.10. Troubles psychologiques et psychiatriques

Les troubles psychologiques les plus fréquemment rapportés dans la littérature sont l'anxiété et la dépression (Baeza-Velasco et al., 2011b, 2018a; Berglund et al., 2015; Bulbena et al., 2015, 2017; Castori et al., 2010; Tinkle et al., 2017). L'association entre hypermobilité et anxiété est établie depuis longtemps et certains auteurs évoquent même un phénotype « neuroconjonctif » pour décrire celle-ci (Bulbena et al., 2015, 2017). Il n'y a cependant pas de preuve à l'heure actuelle d'un lien biologique (Bulbena et al., 2017). Csecs et al. (2021) ont montré une prévalence supérieure de l'hypermobilité dans une population de patients atteints de maladies mentales ou de troubles du neuro-développement en comparaison avec la population générale. Ils ont également montré que les symptômes rapportés d'intolérance orthostatique faisaient le lien entre hypermobilité et trouble anxieux (Csecs et al., 2021).

Parmi les autres troubles rapportés on retrouve des troubles affectifs, des troubles de l'humeur, une diminution de la confiance en soi, des troubles de la personnalité et des pensées négatives (Pasquini et al., 2014; Tinkle et al., 2017). Un nombre croissant d'arguments serait en faveur d'une association entre hypermobilité et troubles du spectre autistique (Baeza-Velasco et al., 2018b; Glans et al., 2022).

Ces troubles peuvent accentuer l'expérience douloureuse, la fatigue ou certains symptômes et sont associés aux limitations d'activité (Baeza-Velasco et al., 2018a; Castori et al., 2012; Scheper et al., 2016; Tinkle et al., 2017). Ils sont également associés à une amplification somato-sensorielle qui comprend une hypervigilance corporelle, une tendance à se concentrer sur des sensations peu fréquentes et une tendance à évaluer les sensations comme pathologiques (Baeza-Velasco et al., 2011b, 2011a, 2018a).

Les patients ressentent l'impact négatif de la maladie sur leur bien-être émotionnel et éprouvent des difficultés à obtenir du soutien (Palomo-Toucedo et al., 2020). Ils présentent cependant une difficulté à reconnaitre une comorbidité mentale (Baeza-Velasco et al., 2018a) ce qui les empêche de recourir à une intervention psychologique qui pourrait être utile pour la gestion de la douleur chronique, des psychopathologies associées et du manque de reconnaissance de la pathologie (Baeza-Velasco et al., 2011a).

L'acceptation de la maladie est liée à un meilleur niveau d'adaptation et un meilleur statut fonctionnel (Berglund et al., 2003). Elle serait facilitée par le fait d'avoir un travail à temps plein et au contraire freinée par une perception des symptômes comme stigmatisant (Berglund et al., 2003).

- ► Les troubles psychologiques les plus fréquents sont l'anxiété et la dépression.
- ► Malgré l'impact important de ces troubles, leur acceptation par les patients reste difficile.

2.11. Altération de la qualité de vie

La qualité de vie est altérée dans le SEDh (Berglund et al., 2015; Bovet et al., 2016; Castori et al., 2012; Celletti et al., 2013a; Rombaut et al., 2010b). Ceci est en lien avec une atteinte fonctionnelle importante (Rombaut et al., 2011a, 2011b; Scheper et al., 2017; Stanitski et al., 2000) et un degré de limitation d'activité parfois élevé (Castori et al., 2012). De nombreux

facteurs influencent les limitations d'activité et la qualité de vie comme l'âge, la fatigue, le nombre de symptômes ou les facteurs psychosociaux (Castori et al., 2012; Kalisch et al., 2020; Tinkle et al., 2017; Tran et al., 2019). Les patients peuvent trouver du soutien auprès de leur famille, de leurs amis, de leur employeur d'une communauté de malade ou d'une religion (Bennett et al., 2019b; Murray et al., 2013).

Une revue de littérature des données qualitatives sur le vécu des patients atteints de SHA ou de SEDh a montré cinq thèmes principaux évoqués par les patients : le manque de compréhension de la part des professionnels de santé, la stigmatisation, les limitations dans la vie quotidienne, la difficulté à faire face et la prise de contrôle sur la situation (Bennett et al., 2019a).

La stigmatisation est en partie due au côté discret de la maladie (Bennett et al., 2019b) et peut conduire à l'isolement social (Palomo-Toucedo et al., 2020; Sætre & Eik, 2019). La limitation des activités quotidiennes entraine des modifications dans les choix de carrière de ces patients (Bennett et al., 2019b; Murray et al., 2013; Palomo-Toucedo et al., 2020). Certains auteurs ont rapporté la peur des patients pour leur avenir, situation pouvant être entretenue par des informations non adaptées sur internet (Bennett et al., 2019b; Berglund et al., 2000). Les patient rapportent également une faible compréhension et un contrôle modéré sur la maladie (Hope et al., 2019).

Les patients sont en recherche perpétuelle d'équilibre entre activité et repos, activité et douleur ou exercices et activités de la vie quotidienne (Sætre & Eik, 2019). Deux régimes d'activité ont été retrouvés dans le SEDh et le SHA : l'hypoactivité (peur de la lésion et de la douleur, évitement en raison des symptômes autonomiques, passivité) et l'hyperactivité (tendance à ignorer la douleur, recherche de stimulation sensorielle intense, risque d'épuisement) (Baeza-Velasco et al., 2019).

► La qualité de vie est diminuée pour les patients avec un SEDh. La pathologie impacte de nombreux domaines de la vie des patients.

2.12. Autres troubles

Des auteurs ont retrouvé une prévalence importante des complaintes subjectives de santé (évaluées avec le *subjective health complaint inventory*) chez des patients avec différents types de SED (Hope et al., 2019; Maeland et al., 2011). Ces complaintes sont particulièrement sévères

dans le SEDh (Maeland et al., 2011). Elles portent principalement sur les systèmes musculosquelettique, neurologique et gastro-intestinal (Hope et al., 2019; Maeland et al., 2011).

Des troubles cardiaques sont également décrits et intégrés dans les critères diagnostiques comme la dilatation de la racine aortique (Tinkle et al., 2017). On retrouve des dysfonctions de l'articulation temporo-mandibulaire et des troubles dentaires et gingivaux (Tinkle et al., 2017; Van Camp et al., 2019). Le syndrome d'activation mastocytaire est également fréquemment rapporté dans le SEDh (Aubry-Rozier et al., 2021; Seneviratne et al., 2017; Tinkle et al., 2017). Des troubles de l'attention et de la mémoire sont fréquemment rapportés par les patients mais peu étudiés (Baeza-Velasco et al., 2019).

- ► On retrouve une prévalence élevée de complaintes subjectives de santé.
- ► Des troubles cardiaques, buccaux-dentaires, immunitaires et cognitifs ont également étés décrits.

2.13. Synthèse de la présentation clinique

Les patients atteints de SEDh présentent de nombreuses complaintes musculosquelettiques et non-musculosquelettiques (**Figure 5**). La laxité accrue du système ligamentaire peut entrainer des subluxations ou des luxations et engendrer de la douleur. La mise en place de stratégies d'évitement de la douleur conduit à la kinésiophobie. Les patients sont également confrontés à une fatigue sévère souvent chronique. L'ensemble de ces dysfonctions entraine des troubles de l'équilibre, de la proprioception et de la marche. D'autres manifestations telles que des dysautonomies ou des troubles gastro-intestinaux sont fréquemment rapportées mais les liens entre celles-ci, la fatigue, la douleur, l'hypermobilité et le tissu conjonctif restent mal compris et font l'objet de nombreuses hypothèses.

La transversalité de certains symptômes qui pourraient présenter de multiples étiologies et le paradoxe de causalité non-élucidé de ceux-ci entretien également le flou existant autour du SEDh. Dans le même sens, les liens entre anxiété et hypermobilité décrits depuis plusieurs années ne sont à l'heure actuelle toujours pas élucidés.

Au-delà de l'anxiété, le SEDh est associé avec de nombreux troubles psychologiques et psychiatriques mais ces derniers ne sont que peu acceptés par les patients. Il est aisé d'imaginer que l'attribution récurrente de l'ensemble de leurs symptômes à une origine psychologique par

des soignants (Bennett et al., 2019a) puisse engendrer une certaine distance prise avec les troubles psychologiques et psychiatriques.

Ce schéma clinique complexe est responsable d'une limitation d'activité importante et d'une qualité de vie réduite. Bien que l'ensemble des manifestations décrites aient été étudiées souvent individuellement dans la littérature, l'importance relative de chacune d'elles aux yeux du patient n'a jamais été évaluée. L'identification des domaines les plus importants selon les patients permettrait de cibler les évaluations, de proposer un outil d'évaluation pertinent pour le patient et d'orienter le traitement.

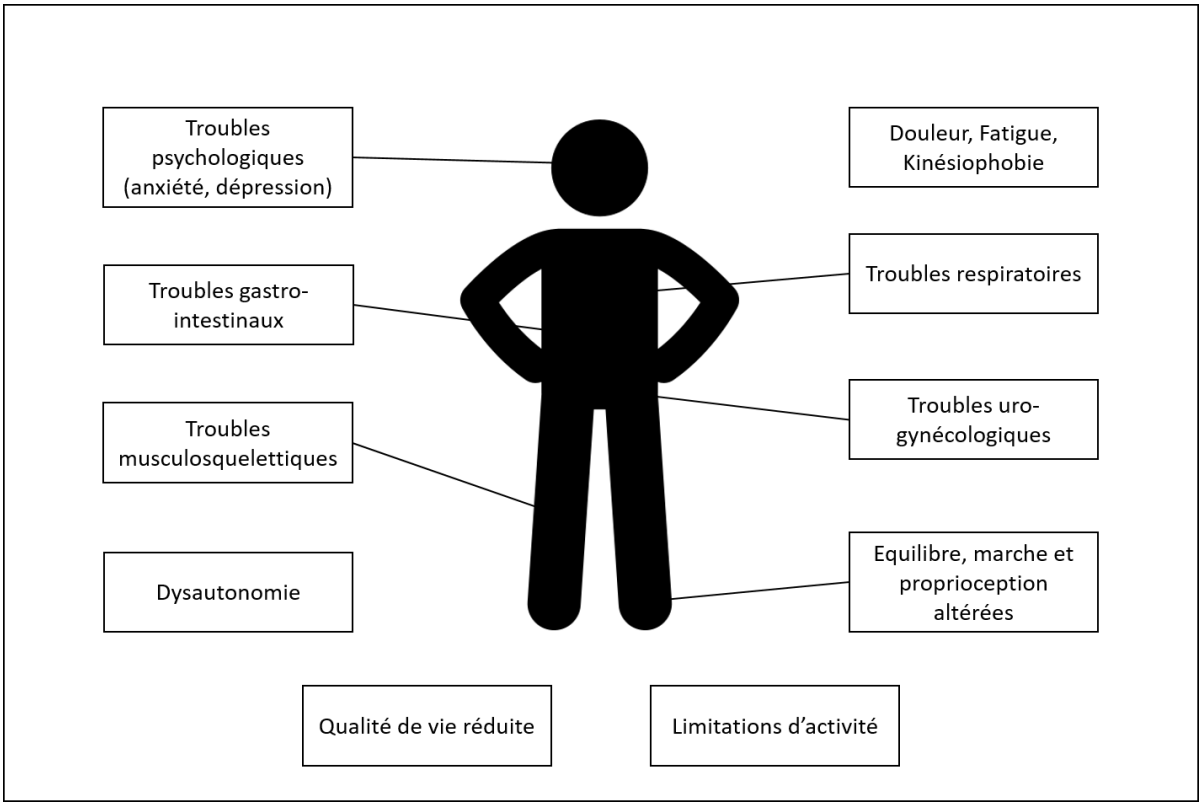

***Figure 5** : Implications du SEDh dans les différents domaines de santé.*

Chapitre 3 : Fonction respiratoire et SEDh

La fonction respiratoire dans le SEDh, représentant une partie importante de ce travail de thèse, se devait d'être traitée séparément du reste des manifestations cliniques. Différentes manifestations respiratoires ont été décrites dans le SEDh (Bascom et al., 2021a; Chohan et al., 2021), mais leur étiologie reste largement méconnue. Le système respiratoire est composé en partie de collagène (voir **3.2. Propriétés mécaniques du poumon et de la cage thoracique**), il ne semble donc pas illogique qu'une altération systémique du collagène puisse impacter la fonction respiratoire. Afin de comprendre le lien entre un trouble du tissu conjonctif et des symptômes respiratoires, il est important de comprendre la fonction pulmonaire au repos et à l'exercice, ainsi que le contrôle de la ventilation.

3.1. Généralités

L'objectif de la respiration est de fournir du dioxygène (O_2) à l'organisme et d'éliminer le dioxyde de carbone (CO_2) produit par la respiration cellulaire (Charloux et al., 2021; Lacour & Belon, 2016). La ventilation qui permet l'échange d'air entre l'atmosphère et les poumons comprend une succession de cycles d'inspiration, de post-inspiration et d'expiration (Charloux et al., 2021; Lacour & Belon, 2016). L'inspiration est un processus actif qui engendre une augmentation du volume de la cage thoracique, donc une diminution de la pression pulmonaire et une entrée d'air dans les poumons (Lacour & Belon, 2016; Reychler et al., 2014). La phase de post-inspiration consiste principalement en une adduction laryngée et un maintien d'activité de la partie haute du diaphragme dans le but de limiter le débit expiratoire au début de l'expiration (Dutschmann et al., 2014). L'expiration est un processus passif basé sur le rappel élastique vers la position basale de la cage thoracique. Elle peut devenir active en cas d'activité physique ou de respiration forcée (Lacour & Belon, 2016; Reychler et al., 2014).

- ► La ventilation comprend une succession de cycles avec principalement une inspiration active et une expiration passive.
- ► Elle met en jeu des variations de pression et utilise les propriétés mécaniques du système respiratoire.

3.2. Propriétés mécaniques du poumon et de la cage thoracique

Le poumon présente des propriétés élastiques, c'est-à-dire qu'il a tendance à reprendre sa position de repos après sa distension (tendance à la rétraction). Ces caractéristiques sont dues aux fibres d'élastine et de collagène dans les parois alvéolaires et autour des bronches et des vaisseaux et plus particulièrement à leur agencement géométrique (West et al., 2017). La présence importante de tissu conjonctif dans le système respiratoire peut expliquer des anomalies des structures et de la fonction respiratoire chez les patients atteints de SEDh (Bascom et al., 2021a).

Les propriétés élastiques du poumon peuvent être étudiées en traçant la courbe du volume pulmonaire en fonction de la pression appliquée au poumon. Cette courbe reflète la notion de compliance pulmonaire, c'est-à-dire la modification du volume pulmonaire par variation d'unité de pression (West et al., 2017).

$$Compliance = \frac{\Delta\, Volume}{\Delta\, Pression}$$

En condition normale (pression modérée), le poumon est très compliant donc très distensible, mais en cas de pression importante, sa compliance est diminuée (**Figure 6**). Le travail lié à l'inspiration est d'autant plus grand que la compliance pulmonaire est basse (Sherwood & Lockhart, 2006).

La paroi thoracique présente elle aussi des propriétés élastiques, ces dernières contrebalancent la rétraction élastique du poumon par une tendance à l'expansion vers l'extérieur. La position d'équilibre entre les deux forces exercées se situe à la capacité résiduelle fonctionnelle, c'est-à-dire en fin d'expiration lors d'une ventilation normale (non-forcée). La paroi thoracique seule se situe en position de repos aux alentours de 75% de la capacité pulmonaire totale du sujet (West et al., 2017).

- ► On retrouve beaucoup de collagène dans le système respiratoire ce qui lui donne ses caractéristiques mécaniques.
- ► La compliance correspond à la capacité à l'étirement d'une structure.

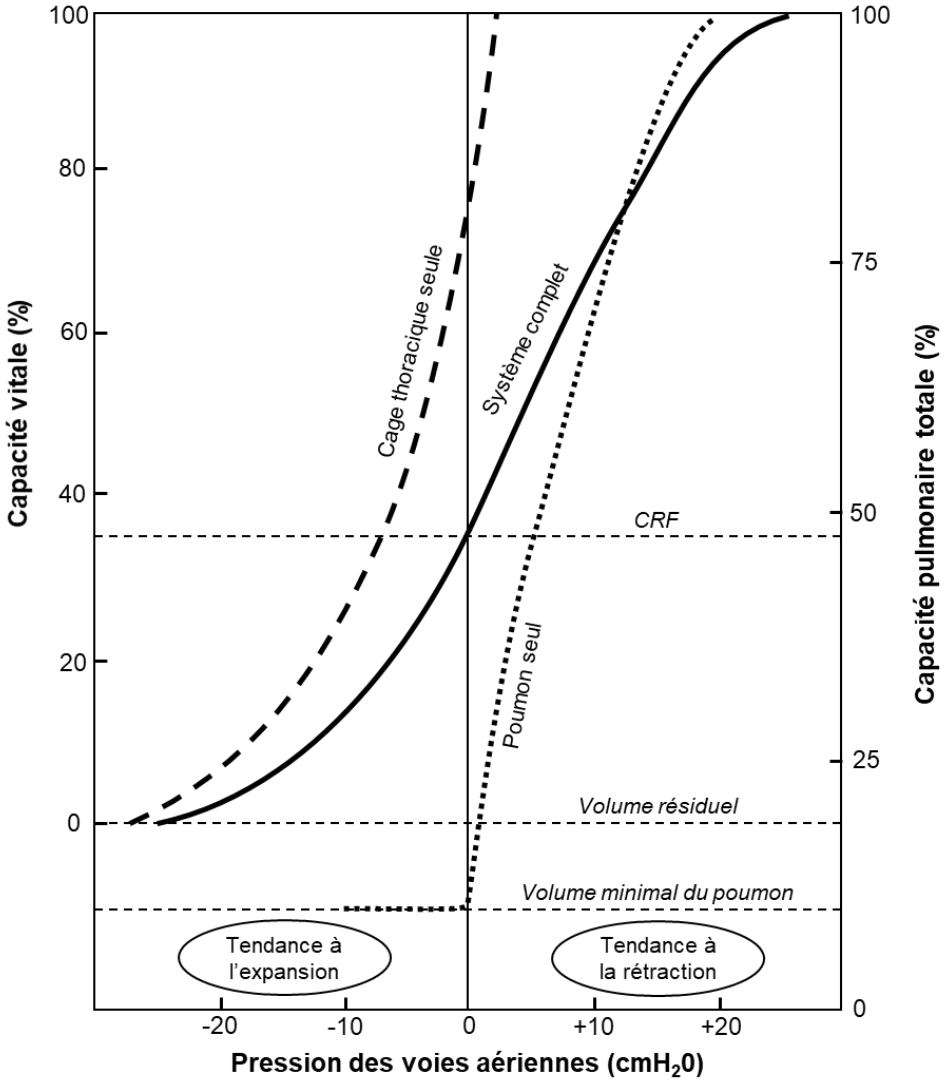

***Figure 6** : Courbes pression-volume du poumon, de la cage thoracique et du système {poumon + cage thoracique}. Inspiré de West et al. 2017.*
Abréviation : CRF, capacité résiduelle fonctionnelle.

3.3. Symptômes respiratoires dans le SEDh

Des auteurs ont retrouvé un nombre plus important de prescriptions de médicaments pour les symptômes respiratoires chez des patients SED de différents sous-types en comparaison avec des sujets sains, reflet d'une symptomatologie respiratoire plus importante (Bascom et al., 2021b).

Parmi les symptômes décrits on retrouve une dyspnée au repos et à l'exercice (Castori et al., 2010; Hamonet et al., 2016; Morgan et al., 2007). La dyspnée correspond à la perception consciente d'une dysharmonie entre la demande ventilatoire et les possibilités mécaniques du système thoraco-pulmonaire (O'Donnell et al., 2009). Elle est perçue comme une sensation de

manque d'air, une difficulté ou une pénibilité à effectuer la respiration (Reychler et al., 2014; Sherwood & Lockhart, 2006).

On retrouve également des blocages respiratoires (Celletti & Camerota, 2013; Hamonet et al., 2016), des apnées obstructives du sommeil chez les enfants (Stöberl et al., 2019), une tendance au collapsus des voies aériennes (Morgan et al., 2007; Sharman, 2019), de l'asthme (Arthur et al., 2016; Morgan et al., 2007; Sharman, 2019), de l'atopie (Morgan et al., 2007), des sinusites, bronchites ou pneumonies récidivantes (Ayres et al., 1985; Hamonet et al., 2016; Sharman, 2019) et des hémoptysies (Ayres et al., 1985; Sharman, 2019). Des dysphonies en lien avec une hypotonie ou une incoordination des cordes vocales ont été décrites (Castori et al., 2010) de même que des prolapsus des cartilages aryténoïdes (Safi et al., 2017). Nous avons également pu observer cliniquement une tendance à l'hyperventilation chez plusieurs patients, mais cette manifestation n'a pas encore été décrite dans la littérature pour le SEDh.

Certains auteurs suggèrent que l'association de l'asthme avec le SED chez les enfants pourrait être surestimée et que les symptômes pourraient avoir d'autres étiologies comme une dysfonction paradoxale des cordes vocales ou une compression des voies aériennes (Harris et al., 2013). Il est donc nécessaire d'effectuer les tests diagnostiques adéquats avant de poser un diagnostic d'asthme chez les enfants atteints d'un SEDh.

Les manifestations respiratoires dans le SEDh ne sont pas encore clairement expliquées et posent de nombreuses questions (Bascom et al., 2021a). Les modifications structurales des tissus impliqués dans la ventilation, en lien avec les anomalies du collagène ou de la MEC retrouvées dans le SED, pourraient engendrer des modifications de la cinétique ventilatoire. Ainsi l'hyperextensibilité tissulaire pourrait modifier la dynamique du diaphragme ou engendrer une déficience diaphragmatique (Hamonet et al., 2016; Tinkle et al., 2017). Une augmentation de la compliance pulmonaire pourrait également modifier la cinétique ventilatoire avec une réduction de l'énergie stockée en fin d'inspiration et une implication précoce des muscles expiratoires menant à l'hyperinflation (Morgan et al., 2007; Sharman, 2019). Un déficit de force des muscles inspiratoires (Reychler et al., 2019) pourrait aussi engendrer une hyperinflation par la diminution de la vélocité de contraction des muscles inspiratoires et donc une augmentation du temps inspiratoire. Elle pourrait également être responsable d'une fatigabilité accrue des muscles inspiratoires menant à la dyspnée et à l'intolérance à l'exercice.

Une autre hypothèse est l'absence ou la déformation des signaux émis par les récepteurs sensoriels qui pourraient expliquer certaines manifestations (Hamonet et al., 2016). Au même titre que l'atteinte de la proprioception articulaire (voir **2.4. Troubles de l'équilibre, la proprioception ou la marche**), les propriocepteurs de la cage thoracique et des muscles respiratoires, pourraient être à l'origine d'informations sensorielles erronées ou moins précises (voir **3.6. Contrôle de la ventilation**). Un manque de précision dans la perception de la ventilation et dans les mécanismes de rétrocontrôle impliqués pourrait engendrer une dyspnée et des blocages respiratoires.

Certains auteurs évoquent les douleurs costales qui peuvent bloquer la respiration (Hamonet et al., 2016). La peur du traumatisme et de la douleur est également à l'origine d'un déconditionnement et d'une intolérance à l'exercice qui pourraient expliquer la dyspnée (Baeza-Velasco et al., 2019; Syx et al., 2017). Enfin l'instabilité cervicale est aussi évoquée comme une cause possible d'altération de l'innervation du diaphragme (Bascom et al., 2021a).

► De nombreux symptômes respiratoires sont décrits dans le SEDh, mais leur étiologie n'est pas définie. Pourtant plusieurs hypothèses ont été formulées à ce sujet.

3.4. Fonction pulmonaire de repos dans le SEDh

La fonction pulmonaire au repos peut être évaluée lors d'une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) et permet de déterminer les volumes, les capacités et les débits respiratoires (**Figure 7**).

Le volume total des poumons est nommé capacité pulmonaire totale (CPT). Il comprend la capacité vitale (CV, volume obtenu suite à une inspiration maximale et une expiration maximale) ainsi que le volume résiduel (VR, quantité de gaz restant dans les poumons). Lors d'une spirométrie forcée, la capacité vitale mesurée est dite forcée (CVF). Le volume mesuré lors d'une ventilation normale est nommé volume courant (V_T), le volume d'air restant dans les poumons lors d'une ventilation normale donne la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF). Les débits les plus utilisés sont le débit expiratoire de pointe et le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS). D'autres mesures, comme la capacité de diffusion (transfert de gaz à travers la membrane alvéolo-capillaire), peuvent être obtenues lors d'une EFR (Lacour & Belon, 2016; West et al., 2017).

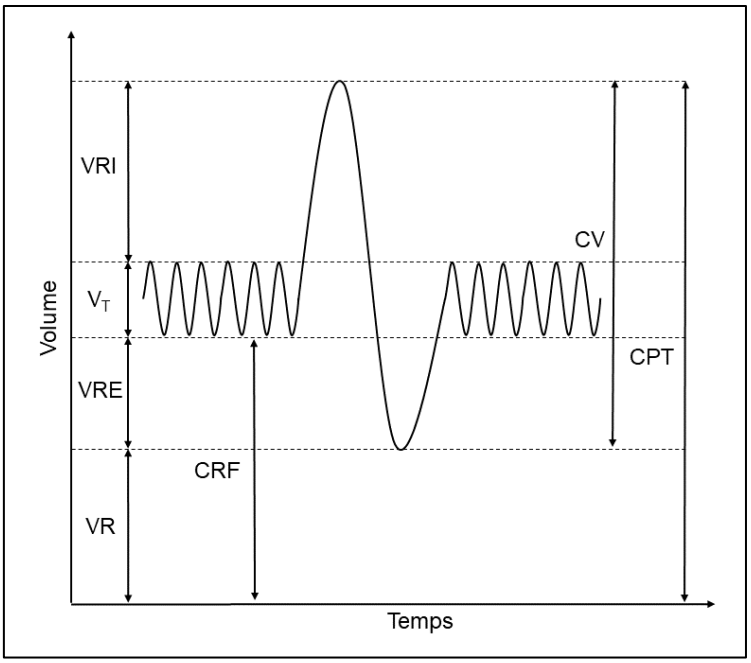

***Figure 7** : Représentation des différents volumes et capacités pulmonaires étudiés.*
Abréviations : CPT, capacité pulmonaire totale ; CRF, capacité résiduelle fonctionnelle ; CV, capacité vitale ; VR, volume résiduel ; VRE volume de réserve expiratoire et VRI, volume de réserve inspiratoire.

Chez les patients SED, des auteurs ont rapporté (**Tableau 4**) une fonction pulmonaire préservée avec des capacités pulmonaires et un VEMS au moins égaux à la valeur prédite et un rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF) normal (Reychler et al., 2019). D'autres auteurs ont rapporté des volumes pulmonaires augmentés, au moins supérieurs à 120% de la norme (Morgan et al., 2007) ou encore des insuffisances respiratoires restrictives ou mixtes mais sans précision sur les caractéristiques de ces insuffisances (Castori et al., 2010). Certaines études ont rapporté des anomalies des transferts gazeux, des anomalies de la compliance pulmonaire ou de la cage thoracique ainsi que des déformations de la cage thoracique (Ayres et al., 1985; Morgan et al., 2007). Un déficit de force des muscles inspiratoires a également été mis en avant (Reychler et al., 2019). On notera que l'étude d'Ayres et al. (1985) portait sur différents types de SED mais ne correspondant pas au SEDh actuel et qu'il n'y avait qu'une faible proportion (6/43) de SEDh dans l'étude de Morgan et al. (2007).

► Les données sur la fonction pulmonaire au repos sont peu nombreuses et semblent indiquer une fonction normale.

***Tableau 4** : Synthèse des données sur la fonction pulmonaire dans le SED.*

Auteurs (Année)	Population	Variable/Caractéristique	Valeur/Pourcentage
Reychler et al. (2019)	104 patients SEDh (Femmes)	VEMS/CVF (%norme)	79,3 ± 8,5
	Critères de New-York 2017	CVF (%norme)	109,2 ± 16,5
		VEMS (%norme)	101,7 ± 16,4
		CPT (%norme)	109,0 ± 12,2
		SNIP (%norme)	65,2 ± 30,2
Castori et al. (2010)	9 patients SEDh (Femmes) testés sur une population de 21 patients	Insuffisance respiratoire restrictive ou mixte sans précisions	77,8%
	Critères de Villefranche 1997		
Morgan et al. (2007)	43 patients SED (Mixte)	CVF > 120%norme	19%
	Critères de Villefranche 1997	CV > 120%norme	26%
	36 SEDc	VEMS/CVF < 80%norme	12%
	6 SEDh	CPT > 120%norme	38%
	1 SEDk	VR > 120%norme	52%
		DLCO/VA < 80%norme	52%
		DEMM75/25 < 80%norme	56%
Ayres et al. (1985)	20 patients SED (Mixte)	CPT réduite	6/20
	Critères par Beighton 1969	KCO réduite	8/20
	10 types I (eq. SEDc)	Anomalies radiographie thoracique	10/18
	6 types II (eq. SEDc)		
	4 types IV (eq. SEDv)		

Les valeurs présentées correspondent soit aux valeurs moyennes ± écart-type, soit au pourcentage de la population étudiée qui présente la caractéristique.
Abréviations : CPT, capacité pulmonaire totale ; CV, capacité vitale ; CVF, capacité vitale forcée ; DEMM75/25, débit expiratoire maximal médian ; KCO, coefficient de diffusion du monoxyde de carbone ; TLCO/VA, transfert de monoxyde de carbone par unité de volume pulmonaire; VEMS, volume expiratoire maximal par seconde ; VR, volume résiduel et SNIP, pression inspiratoire nasale lors du test de reniflement maximal.

3.5. Contraintes mécaniques ventilatoires

Les contraintes mécaniques ventilatoires sont des facteurs qui limitent ou qui s'opposent à la ventilation dans le cas d'une augmentation de la demande ventilatoire durant l'exercice (Guenette et al., 2013).

Dans la population générale, l'augmentation de la demande métabolique engendrée par l'exercice entraine une augmentation de la ventilation (Lacour & Belon, 2016; West et al., 2017), en partie due à une augmentation du V_T (Milne et al., 2020). Chez le jeune adulte en bonne santé, cette augmentation se traduit par une utilisation des réserves inspiratoires et expiratoires (**Figure 8**) (Milne et al., 2020). La diminution du volume pulmonaire de fin d'expiration (VPFE), suite à un recrutement des muscles expiratoires, permet d'optimiser la longueur des muscles inspiratoires (Johnson et al., 1999). Elle réduit donc la charge élastique

de l'inspiration et l'énergie accumulée dans la cage thoracique par cette expiration active peut fournir une aide à l'initiation de l'inspiration (voir également **Figure 6**) (Johnson et al., 1999).

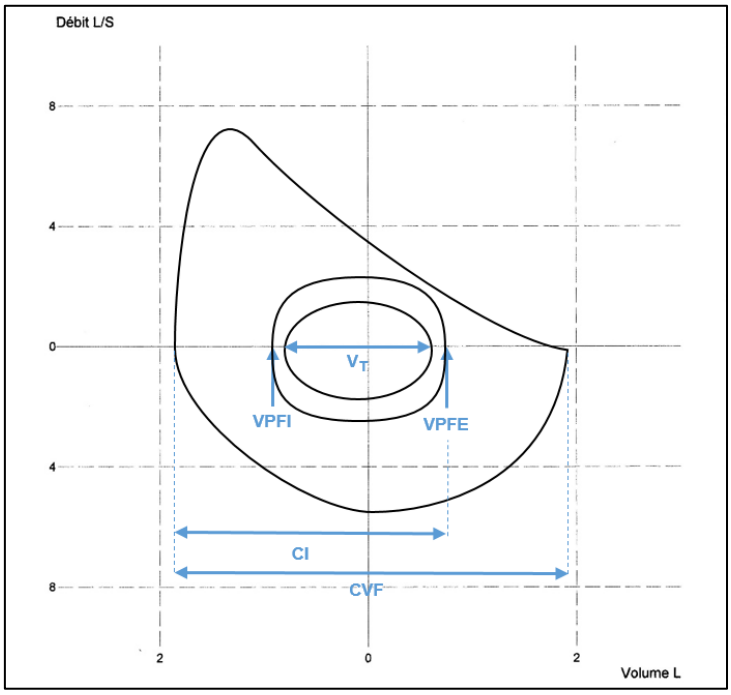

***Figure 8** : Évolution normale des volumes pulmonaires à l'exercice.*
Abréviations : CI, capacité inspiratoire ; CVF, capacité vitale forcée ; VPFE, volume pulmonaire de fin d'expiration ; VPFI, volume pulmonaire de fin d'inspiration et V_T, volume courant.

Toutefois si le VPFE diminue de manière trop importante, ou si les débits d'air maximaux sont limités, on peut observer une diminution du débit d'air maximal disponible (**Figure 9A**) et donc une limitation du débit expiratoire (LDE) (Johnson et al., 1999). En cas de LDE le VPFE aura tendance à augmenter afin d'accroitre le débit d'air maximal disponible par une élévation du volume opérationnel (**Figure 9B**). Mais une augmentation trop importante du VPFE diminue la longueur des muscles inspiratoires, augmente le travail et le coût en O_2 de la respiration et diminue l'endurance des muscles inspiratoires (Johnson et al., 1999).

Dans le cas d'une augmentation de la compliance pulmonaire, comme ce pourrait être le cas chez les patients atteints d'un SEDh en raison des anomalies de la MEC, l'énergie stockée à la fin de l'inspiration pourrait être réduite et mener à une intervention précoce des muscles expiratoires et à une difficulté à assurer une expiration suffisante. Dans ce cas, il est possible de retrouver une augmentation progressive du VPFE.

Une augmentation du VPFE à l'exercice au-delà de la valeur de repos (donc une diminution de la capacité inspiratoire) constitue une hyperinflation dynamique (Guenette et al., 2013; Milne et al., 2020).

Si le VPFE augmente, le volume pulmonaire de fin d'inspiration (VPFI) doit également augmenter pour préserver le V_T. Le VPFI augmente considérablement lors d'exercices intenses et peut atteindre 75 à 90% de la CPT. Lorsque le VPFI approche de la CPT, la compliance pulmonaire chute et la charge élastique des muscles inspiratoires augmente. En général en cas d'absence d'augmentation du VPFI on retrouve une augmentation de la fréquence respiratoire (FR), cependant cette dernière va augmenter les débits et peut aggraver les LDE (Johnson et al., 1999).

Une des causes possible de la limitation à l'exercice, parfois décrite dans le SEDh, pourrait-être la présence de contraintes mécaniques ventilatoires comme la LDE ou l'hyperinflation dynamique. L'exploration et la mesure de ces dernières sera décrite dans la partie **Méthodologie générale (p. 72)**.

A ce jour il n'existe aucune donnée publiée sur la fonction pulmonaire à l'exercice dans le SEDh.

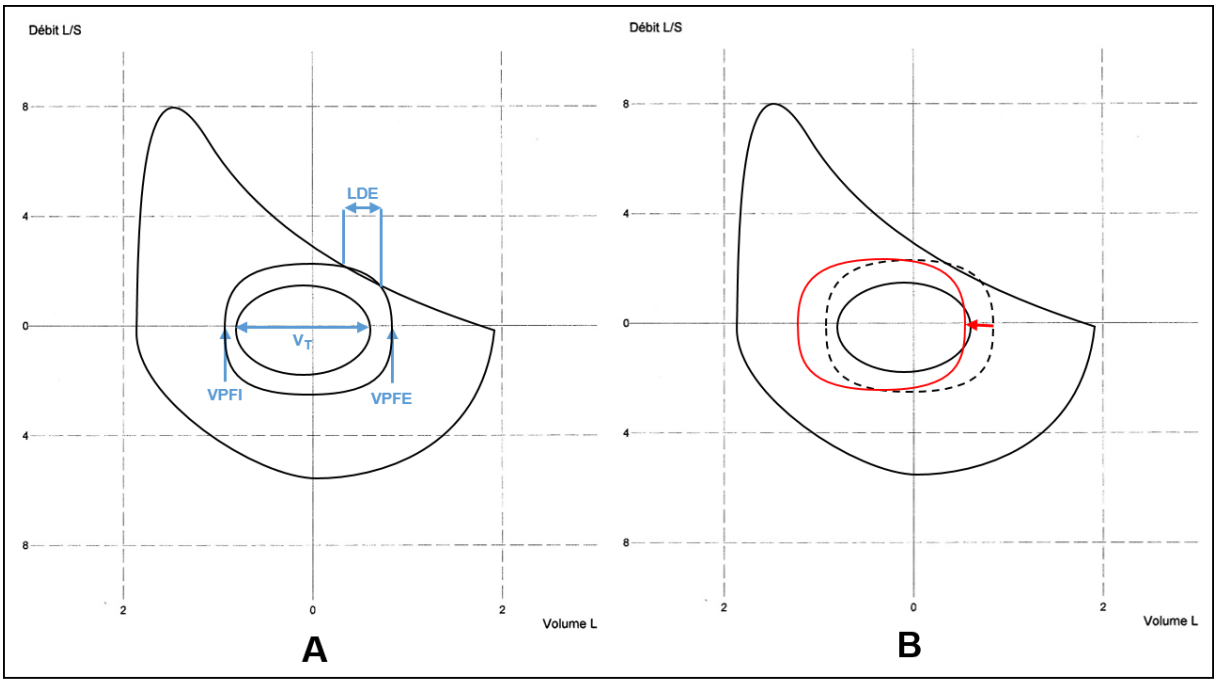

***Figure 9** : Limitation du débit expiratoire (A) et compensation par une augmentation du VPFE (B). Abréviations : LDE, limitations du débit expiratoire ; VPFE, volume pulmonaire de fin d'expiration ; VPFI, volume pulmonaire de fin d'inspiration et VT, volume courant.*

► Les contraintes mécaniques ventilatoires sont des facteurs qui limitent ou qui s'opposent à la ventilation.

► La régulation des volumes opérationnels (VPFE/VPFI) va influencer le travail fourni par les muscles respiratoires et donc le coût énergétique de la ventilation.

3.6. Contrôle de la ventilation

Le processus automatique de la ventilation provient d'influx nerveux issus du tronc cérébral (**Figure 10**). Cette gestion automatisée peut être outrepassée par le cortex cérébral en cas de contrôle volontaire ou influencée par les émotions. Au sein du tronc cérébral, on retrouve dans le pont, le centre pneumotaxique avec un effet inhibiteur sur l'inspiration qui lui permet réguler le volume inspiré et donc indirectement la fréquence respiratoire. Toujours dans le pont du tronc cérébral, se situe le centre apneustique avec un effet excitateur sur l'aire inspiratoire du bulbe rachidien que l'on peut considérer comme antagoniste au centre pneumotaxique. Au niveau du bulbe rachidien, on retrouve le groupe respiratoire dorsal, principal site de réception des afférences sensorielles et qui joue un rôle dans l'initiation de l'inspiration, ainsi que le groupe respiratoire ventral qui commande l'expiration mais joue également un rôle dans la détermination du rythme respiratoire fondamental par le biais du complexe de pré-Botzinger. (Lacour & Belon, 2016; West et al., 2017).

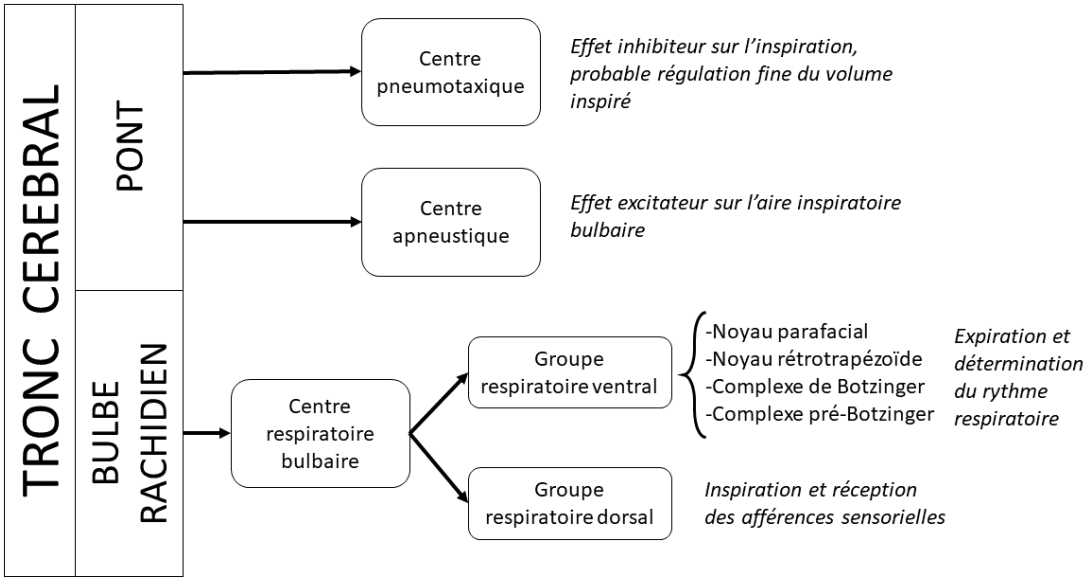

***Figure 10** : Systèmes nerveux centraux responsables du contrôle de la ventilation.*

L'essentiel du contrôle de la ventilation dépend des chémorécepteurs. Il existe des chémorécepteurs centraux situés au niveau du tronc cérébral (principalement le noyau rétrotrapézoïde) et des chémorécepteurs périphériques (corps carotidiens et aortiques). Ces chémorécepteurs sont sensibles aux variations de concentration en O_2, en CO_2 et en ions hydrogène (H^+). La réponse des récepteurs périphériques aux variations de la pression partielle artérielle en CO_2 ($PaCO_2$) est moins marquée que celle des récepteurs centraux mais plus rapide. Les récepteurs périphériques sont plus sensibles aux variations de la pression partielle artérielle en O_2 (PaO_2). La relation entre la ventilation et la $PaCO_2$ est relativement linéaire au contraire de la relation de la ventilation avec la PaO_2 où la réponse sera plus importante à des niveaux bas de PaO_2 (Lacour & Belon, 2016; Plataki et al., 2013; West et al., 2017).

En plus des chémorécepteurs, le contrôle de la ventilation peut être influencé par différents récepteurs pulmonaires. Certains de ces récepteurs sont sensibles à la distension du poumon et sont à l'origine du réflexe d'Hering-Breuer (inhibition de l'inspiration en cas de distension trop importante des poumons) (West et al., 2017). D'autres récepteurs seront plus sensibles à la stimulation par des agents irritants (gaz toxique, poussière, froid) et peuvent déclencher la toux (Lacour & Belon, 2016; West et al., 2017). Les barorécepteurs des artères peuvent également modifier la fréquence respiratoire en fonction de la pression artérielle (Lacour & Belon, 2016; West et al., 2017). Certains récepteurs (récepteurs J ou fibres C bronchiques) sont sensibles à l'engorgement des capillaires pulmonaire ou des bronches (West et al., 2017). La douleur et la température cutanée peuvent également modifier la ventilation (West et al., 2017).

Les centres bulbaires sont informés des mouvements de la cage thoracique par les récepteurs proprioceptifs. Les muscles intercostaux, le diaphragme et les articulations costo-vertébrales contiennent des mécanorécepteurs qui indiquent la position de la cage thoracique (Road, 1990). Les fuseaux neuromusculaires sensibles à l'allongement sont abondants dans les muscles intercostaux. De par leur disposition, certains sont stimulés lors de l'inspiration et d'autres lors de l'expiration (Road, 1990). Ils contiennent également de manière moins importante des organes tendineux de Golgi sensibles à la tension du tendon lors de la contraction. Le diaphragme contient relativement peu de fuseaux neuromusculaires mais un peu plus d'organes tendineux de Golgi. La proportion de fuseaux neuromusculaires dans le muscle serait inversement proportionnelle à son rôle respiratoire (Road, 1990). On retrouve également dans le diaphragme de nombreuses terminaisons nerveuses libres (associées à de petites fibres) qui répondent à la température, la pression et à des changements chimiques locaux.

Des expérimentations ont montré que la stimulation des muscles inspiratoires ou des récepteurs costo-vertébraux pouvait influencer la ventilation (par exemple une inhibition de l'activité inspiratoire médullaire par la stimulation des intercostaux externes) (Road, 1990). Les récepteurs proprioceptifs ne modifieraient pas le niveau de ventilation, mais ils permettraient d'établir la meilleure combinaison entre la fréquence ventilatoire et le volume courant (Lacour & Belon, 2016). Les fuseaux neuromusculaires des muscles respiratoires permettraient un contrôle réflexe de la force de contraction (boucles gamma) et joueraient un rôle dans la dyspnée en cas d'effort inspiratoire intense (West et al., 2017).

Bien qu'il soit clairement établi que les informations sensorielles issues du système musculosquelettique de la cage thoracique puissent influencer la ventilation, leur rôle exact reste méconnu. En particulier la capacité à percevoir le volume pulmonaire ne semble pas avoir été étudiée à ce jour. De plus, comme rapporté précédemment, nous savons que la proprioception est altérée dans le SEDh. Cette altération pourrait donc toucher également les informations sensorielles proprioceptives en provenance de la cage thoracique et influencer la ventilation.

- ► La régulation de la ventilation s'effectue principalement au niveau du tronc cérébral. Elle est fortement dépendante de la chémoréception.
- ► Cependant on reconnait l'influence des propriocepteurs sur la ventilation bien que leur rôle exact reste méconnu.

3.7. Synthèse de la fonction respiratoire dans le SEDh

La respiration, fonction vitale de l'organisme, met en jeu la ventilation pour assurer les apports en O_2 et l'élimination du CO_2. La ventilation est le fruit d'un processus complexe utilisant des forces exercées sur un système à l'équilibre pour modifier des pressions et mobiliser de l'air. Ce système fait intervenir de nombreux tissus qui contiennent du collagène et qui sont donc potentiellement altérés dans le SEDh. Au-delà de ces modifications des propriétés mécaniques du système respiratoire, c'est le contrôle de la ventilation qui pourrait être impacté. Des anomalies dans les informations sensorielles issues du système musculosquelettique impliqué dans la ventilation pourraient entrainer des anomalies de la ventilation.

Bien que de nombreux symptômes soient décrits dans le SEDh, l'étiologie de ceux-ci n'est pas établie. De plus aucune étude ne s'est intéressée à l'étude de la fonction pulmonaire à l'exercice malgré la description de l'intolérance à l'effort et de la dyspnée à l'exercice dans cette pathologie.

Chapitre 4 : Prise en charge du SEDh

4.1. Généralités

De nombreux auteurs s'accordent à dire que la littérature sur la prise en charge du SEDh est limitée en nombre et en qualité, ce qui conduit à une absence de lignes de conduite de bonne qualité pour l'optimisation de la prise en charge (Arthur et al., 2016; Baeza-Velasco et al., 2019; Bovet et al., 2016; Corrado & Ciardi, 2018; Engelbert et al., 2017; Fikree et al., 2017; Hakim et al., 2017b; Palmer et al., 2021; Russek et al., 2019; Sulli et al., 2018; Zhou et al., 2018).

Globalement la prise en charge doit viser à traiter les manifestations aigues, à atténuer les symptômes chroniques et à prévenir les complications (Tinkle et al., 2017; Zhou et al., 2018). L'objectif est d'aider les patients à vivre aussi normalement que possible avec la maladie (Bénistan & Gillas, 2020).

► Les auteurs d'accordent sur un manque de lignes de conduite de bonne qualité pour la prise en charge du SEDh.

4.2. Médication et chirurgie

Des traitements médicamenteux peuvent être prescrits pour la douleur, les troubles autonomiques ou les troubles psychologiques et sont couramment utilisés par les patients (Castori et al., 2013; De Wandele et al., 2013; Rombaut et al., 2011b; Tinkle et al., 2017; Tinkle & Levy, 2019; Zhou et al., 2018). Le nombre de comorbidités et de prescriptions médicales est plus important chez les patients présentant un SED ou un SHA que dans la population générale (Demmler et al., 2019). Cependant dans certains pays, des limitations économiques peuvent intervenir dans l'accessibilité aux traitements (Palomo-Toucedo et al., 2020).

La prise d'antalgiques peut parfois s'avérer insuffisante pour gérer la douleur (Bénistan & Gillas, 2020; Rombaut et al., 2011b) même si une majorité des patients en consomme (Sacheti et al., 1997).

La chirurgie (principalement orthopédique) peut être envisagée, plutôt en cas d'échec des traitements conservateurs et si les risques sont bien considérés en particuliers vis-à-vis de la cicatrisation (Bénistan, 2018; Chohan et al., 2021; Ericson & Wolman, 2017; Gensemer et al.,

2020; Tinkle et al., 2017; Zhou et al., 2018). Les patients SEDh ont toutefois souvent recours à la chirurgie orthopédique (Rombaut et al., 2011b; Stanitski et al., 2000). Le risque de complications suite à une chirurgie reste débattu dans le SEDh (Van Camp et al., 2019).

► Des traitements médicamenteux symptomatiques peuvent être mis en place.
► La chirurgie peut être envisagée si les risques sont bien considérés.

4.3. Prises en charge spécifiques

Pour la prise en charge de la douleur, les patients présentant un SED ont tendance à utiliser de nombreuses méthodes dont certaines considérées comme peu efficaces par les patients eux-mêmes (Arthur et al., 2016; Sacheti et al., 1997). Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'il soit plus rassurant d'essayer un traitement peu efficace plutôt que de ne rien faire (Arthur et al., 2016). Dans le cadre d'une douleur chronique généralisée, les patients peuvent être orientés en centre d'évaluation et de traitement de la douleur (Tinkle et al., 2017).

Les recommandations pour les troubles autonomiques cardio-vasculaires sont l'hydratation régulière associée au maintien de l'équilibre électrolytique, la réduction de la stase veineuse (port de bas de contentions par exemple), la réduction de l'exposition aux facteurs déclenchants identifiés et l'abolition des médicaments pouvant aggraver les symptômes (Hakim et al., 2017b; Tinkle & Levy, 2019). Il est également recommandé de favoriser les exercices dynamiques dans la filière aérobie en respectant bien les phases de récupération (Hakim et al., 2017b).

Des régimes et des traitements spécifiques peuvent être mis en place pour les troubles gastro-intestinaux (Bénistan, 2018). En cas de troubles fonctionnels gastro-intestinaux une thérapie pharmacologique et psychologique axée sur la sensibilisation centrale doit être envisagée (Lam et al., 2020).

Pour la prise en charge des manifestations respiratoires quelques auteurs recommandent la pratique de la ventilation dirigée, le renforcement proprioceptif des muscles respiratoires, le renforcement de la ceinture abdominale, l'utilisation de vêtements compressifs, l'oxygénothérapie (Hamonet et al., 2016) et le renforcement des muscles inspiratoires (Reychler et al., 2019). La réhabilitation est également une partie essentielle de la prise en charge des fonctions respiratoires (Chohan et al., 2021). Toutefois, en dehors du renforcement

des muscles inspiratoires, les propositions de soin sont basées principalement sur l'expérience des cliniciens et nécessitent une validation scientifique.

- ► Des recommandations spécifiques peuvent être fournies au patient pour la prise en charge de la douleur, des troubles du SNA, des troubles gastro-intestinaux et des manifestations respiratoires.
- ► La plupart de ces propositions restent cependant à valider scientifiquement.

4.4. Programme de réadaptation

La réadaptation est définie selon l'OMS comme un « ensemble d'interventions destinées à optimiser le fonctionnement et réduire les incapacités des personnes liées à leur état de santé en interaction avec leur environnement » (OMS, 2021). Elle est largement utilisée et a démontré son efficacité dans d'autres pathologies chroniques. Les maladies chroniques sont définies selon le Haut Conseil de la Santé Publique (2009) comme des états pathologiques appelés à durer, d'une ancienneté minimale de trois mois et présentant un retentissement sur la vie quotidienne (limitation fonctionnelle, dépendance médicale ou nécessité de soin). La réadaptation permet, par exemple, d'améliorer la qualité de vie, la capacité fonctionnelle et la capacité maximale à l'exercice chez des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (McCarthy et al., 2015), d'améliorer la qualité de vie chez des patients avec des maladies cardiaques (Anderson & Taylor, 2014), d'améliorer la mobilité, la force musculaire, la fatigue et la qualité de vie chez des patients atteints de sclérose en plaque (Amatya et al., 2019) ou encore, de réduire la douleur et l'incapacité chez les patients lombalgiques chroniques (Kamper et al., 2014). Elle comprend généralement de l'activité physique dont les bienfaits sont reconnus.

L'activité physique est recommandée comme traitement dans de nombreuses pathologies (psychiatriques, neurologiques, métaboliques, cardio-vasculaires, pulmonaires, musculo-squelettiques et pour les cancers) (Pedersen & Saltin, 2015). Elle permet de réduire la sévérité de la douleur et d'améliorer la fonction physique dans des conditions douloureuses chroniques (Geneen et al., 2017). Elle est également reconue pour améliorer la qualité de vie, réduire l'anxiété, améliorer le sommeil et améliorer la santé osseuse (Piercy et al., 2018).

Le SEDh correspond aux caractéristiques d'une pathologie chronique (Haut Conseil de la Santé Publique, 2009) et présente de nombreuses limitations fonctionnelles pour lesquelles l'efficacité de la réadaptation et de l'activité physique ont été démontrées. Un programme de réadaptation incluant de l'activité physique pourrait être une prise en charge non-médicamenteuse pertinente pour les patients atteints d'un SEDh. Toutefois les effets d'une telle prise en charge pour le SEDh restent à démontrer.

Réadaptation, activité physique et kinésithérapie font partie des options thérapeutiques pour le SEDh les plus souvent citées dans la littérature (Bathen et al., 2013; Bénistan & Gillas, 2020; Buryk-Iggers et al., 2022; Castori et al., 2012, 2013; Celletti & Camerota, 2013; Chohan et al., 2021; Chopra et al., 2017; Engelbert et al., 2017; Ericson & Wolman, 2017; Gensemer et al., 2020; Hakim et al., 2017b, 2017a; Hamonet & Brock, 2015; Keer & Simmonds, 2011; Kitagawa et al., 2020; Rombaut et al., 2010b, 2011b; Tinkle et al., 2017; Tinkle & Levy, 2019; Zhou et al., 2018).

Parmi les recommandations pour le SEDh, on retrouve une prise en charge multidisciplinaire (Bénistan, 2018; Buryk-Iggers et al., 2022; Chopra et al., 2017; Murray et al., 2013; Syx et al., 2017; Zhou et al., 2018) combinant des approches physiques, pharmacologiques et psychologiques sur un modèle biopsychosocial ou holistique (Baeza-Velasco et al., 2011a, 2019; Bulbena et al., 2017; Castori et al., 2013; Csecs et al., 2021; Gensemer et al., 2020; Syx et al., 2017; Tinkle et al., 2017) et qui soit individualisée en fonction des besoins de chaque patient (Bénistan & Martinez, 2019; Engelbert et al., 2017; Russek et al., 2019; Syx et al., 2017; Tinkle et al., 2017). Une prise en charge dans des groupes de patients avec la même pathologie est préférable (Baeza-Velasco et al., 2019).

Les objectifs de la réadaptation pour le SEDh sont la réduction de l'incapacité, l'amélioration de la qualité de vie, l'amélioration de la proprioception, la réduction de la kinésiophobie, la réduction de la douleur, l'amélioration de la stabilité articulaire et la diminution des spasmes myofasciaux (Bénistan & Gillas, 2020; Celletti & Camerota, 2013; Engelbert et al., 2017; Tinkle et al., 2017; Zhou et al., 2018). Pour cela, un travail proprioceptif et de contrôle de la stabilité articulaire est recommandé (Castori et al., 2013; Chopra et al., 2017; Keer & Simmonds, 2011; Rombaut et al., 2010b; Tinkle et al., 2017; Tinkle & Levy, 2019), ainsi qu'un travail de la stabilité posturale et du tronc (Bénistan, 2018; Engelbert et al., 2017; Rombaut et al., 2010b; Tinkle & Levy, 2019), de la balnéothérapie (Bénistan, 2018; Bénistan & Gillas, 2020; Engelbert et al., 2017; Rombaut et al., 2010b; Tinkle et al., 2017; Tinkle & Levy, 2019), du travail en endurance (Engelbert et al., 2017; Rombaut et al., 2010b; Tinkle & Levy, 2019),

du renforcement musculaire (Bénistan, 2018; Bénistan & Gillas, 2020; Engelbert et al., 2017; Keer & Simmonds, 2011; Rombaut et al., 2010b; Tinkle & Levy, 2019) ou encore des étirements (Tinkle et al., 2017; Tinkle & Levy, 2019). L'utilisation de massage, de bandages élastiques ou de thérapie manuelle est également indiqué (Engelbert et al., 2017; Tinkle & Levy, 2019; Zhou et al., 2018), mais les manipulations vertébrales sont à éviter (Bénistan, 2018).

La quantité et l'intensité des exercices pour le reconditionnement doivent augmenter de manière progressive et lente (Bénistan, 2018; Engelbert et al., 2017; Hakim et al., 2017a; Russek et al., 2019). Certains auteurs préconisent de débuter par la réduction de la douleur et l'amélioration du contrôle et de la stabilité articulaire avant de s'intéresser à la prévention des traumatismes et à l'auto-management (Keer & Simmonds, 2011). Les exercices avec résistance ou à fort impact mécanique sont à éviter (Tinkle et al., 2017; Tinkle & Levy, 2019).

Les exercices les plus pratiqués selon les patients sont la natation, la marche et le pilates (Simmonds et al., 2019). La majorité des patients reconnait l'importance de l'activité physique pour l'évolution de la maladie mais son influence sur la douleur est controversée (Simmonds et al., 2019). Les patients rapportent que les freins à la pratique de l'activité physique les plus courants sont la douleur, la fatigue et la peur de la blessure (Simmonds et al., 2019).

De l'ergothérapie et des conseils d'ergonomie peuvent être mis en place (Bénistan, 2018; Bennett et al., 2021; Castori et al., 2013; Rombaut et al., 2010b; Tinkle & Levy, 2019; Zhou et al., 2018), ou encore l'utilisation d'orthèses ou de vêtements compressifs (Bénistan, 2018; Bénistan & Gillas, 2020; Dupuy et al., 2017; Ericson & Wolman, 2017; Tinkle & Levy, 2019; Zhou et al., 2018). De nombreux patients utilisent des aides techniques (Stanitski et al., 2000).

Le suivi d'une psychothérapie est encouragé (Bénistan & Gillas, 2020; Rombaut et al., 2010b; Tinkle et al., 2017; Zhou et al., 2018) ainsi que les techniques de relaxation ou l'hypnose (Bénistan & Gillas, 2020; Engelbert et al., 2017; Hakim et al., 2017a; Tinkle et al., 2017; Tinkle & Levy, 2019). Le recours à une thérapie de type cognitivo-comportementale est fréquemment recommandé avec un travail autour de la douleur, de la fatigue et des troubles du sommeil, des réactions des autres et du vécu du patient par rapport à sa condition (Bathen et al., 2013; Bénistan, 2018; Bénistan & Gillas, 2020; Castori et al., 2012, 2013; Chopra et al., 2017; Tinkle et al., 2017; Tinkle & Levy, 2019; Voermans et al., 2010; Zhou et al., 2018).

L'éducation du patient avec des connaissances sur la maladie, la modification de certaines habitudes de vie, l'auto-management des activités quotidiennes et du repos ou encore la gestion de la douleur sont également préconisées (Bénistan, 2018; Bénistan & Gillas, 2020; Bennett et

al., 2021; Castori et al., 2012, 2013; Engelbert et al., 2017; Gensemer et al., 2020; Hakim et al., 2017b, 2017a; Rombaut et al., 2010b; Russek et al., 2019; Tinkle et al., 2017; Zhou et al., 2018). Un plan d'exercices à domicile est important pour le management de la condition à long terme (Tinkle & Levy, 2019). Les interventions recommandées pour les programmes d'auto-management sont le développement des connaissances sur la maladie et sur la gestion de la maladie, sur la gestion de la douleur et sur les techniques d'auto-assistance, l'apport de connaissances pour lutter contre les peurs des patients (peur du déclin, appréhension vis-à-vis de la grossesse), le développement de compétences de communication, des techniques sur la gestion des activités et des cycles activité-repos et de l'information sur les stratégies possibles de soutien émotionnel (Bennett et al., 2021). Les informations apportées doivent cependant être sur-mesure et non des informations génériques sur la pathologie (Bennett et al., 2021).

Les recommandations à destination des professionnels sont de disposer des connaissances et de l'expérience pour assurer l'efficacité et la sécurité des exercices, d'être à l'écoute et de souhaiter travailler avec les patients atteints d'un SEDh, de fournir des explications détaillées et d'assurer un rétrocontrôle avec une guidance manuelle (Simmonds et al., 2019). Plusieurs auteurs ont mis en avant un manque de connaissances et de reconnaissance de la maladie de la part des professionnels de santé (Bennett et al., 2019a; Bovet et al., 2016). Le manque de connaissances peut entrainer des traumatismes lors de la prise en charge en l'absence de la prise de précautions vis-à-vis de l'hypermobilité (Bovet et al., 2016).

La plupart de ces recommandations sont issues de l'expérience clinique des auteurs ou de connaissances scientifiques issues de programmes de réadaptation mis en place pour d'autres pathologies, mais encore une fois très peu de celles-ci ont été validées scientifiquement dans la prise en charge du SEDh.

Le nombre d'essais cliniques menés sur l'efficacité des traitements conservateurs ou la réadaptation dans le SEDh est limité (Buryk-Iggers et al., 2022; Corrado & Ciardi, 2018; Palmer et al., 2021; Reychler et al., 2021). La plupart des revues menées sur cette thématique ont retenu des études ayant inclus des patients diagnostiqués SHA. Une de ces revues de la littérature (Buryk-Iggers et al., 2022) rapporte un risque de biais élevé et une diversité des interventions et des mesures ne permettant pas de tirer de conclusion définitive sur l'efficacité de ces interventions. Parmi les études ayant inclus des patients avec un diagnostic de SEDh on compte deux études de cas, une étude de cohorte, une étude pilote et un essai contrôlé randomisé (**Tableau 5**).

Les deux études de cas (Kitagawa et al., 2020; Pennetti, 2018) rapportent des effets bénéfiques de la thérapie manuelle ou d'un programme d'exercice mais n'ont été menée que sur une patiente à chaque fois. L'étude de cohorte (Aubry-Rozier et al., 2021) bien que présentant un nombre de patient important (n=97), n'a évalué l'efficacité d'un plan de traitement à domicile qu'avec une unique question : "*Compared to the initial assessment, how do you now consider yourself regarding pain, disability, injury and empowerment?*" ; et une réponse dichotomique : amélioré ou non-amélioré. L'essai contrôlé randomisé (Reychler et al., 2019) portait sur un programme de renforcement des muscles inspiratoires à domicile contre une absence d'intervention. Les auteurs ont montré des bénéfices sur la fonction pulmonaire (pression nasale inspiratoire et VEMS) et sur la capacité physique (distance parcourue au TM6). Cette étude ne présentait toutefois pas de suivi pour s'assurer du maintien de ces bénéfices et la prise en charge proposée, bien qu'efficace sur les domaines ciblés, reste très spécifique en comparaison avec les possibilités offertes par une prise en charge en réadaptation multidisciplinaire. Enfin l'étude pilote (Bathen et al., 2013) est la seule ayant été menée sur les effets d'un programme de réadaptation qui était suivi d'un programme de réentrainement à domicile. Elle a montré une amélioration de la performance dans les activités quotidiennes, de la force musculaire, de l'endurance et une diminution de la kinésiophobie. Toutefois cette étude présentait un nombre de patient assez réduit (n=12), une absence de groupe ou de condition contrôle, et un suivi limité dans le temps (3 mois).

***Tableau 5** : Présentation des essais cliniques menés sur le SEDh.*

Auteurs	Date	Description	Population
Bathen et al.	2013	Étude pilote sur un programme comprenant 2,5 semaines d'hospitalisation en réadaptation puis 3 mois d'exercices à domicile (n=12)	SEDh/SHA *Critères de Villefranche et Brighton*
Pennetti	2018	Étude de cas (n=1) sur une prise en charge par thérapie manuelle (Maitland)	SEDh *non-précisé*
Reychler et al.	2019	Étude de cohorte sur la fonction pulmonaire (n=104) Essai contrôlé randomisé sur un programme de renforcement des muscles inspiratoires (n=10) vs. absence d'intervention (n=10)	SEDh *Critères de New-York*
Kitagawa et al.	2020	Étude de cas (n=1) sur un programme de réadaptation pour l'instabilité multidirectionnelle de l'épaule	SEDh *non-précisé*
Aubry-Rozier et al.	2021	Étude de cohorte (n=97) sur un plan de traitement à domicile (évaluation subjective de l'amélioration)	SEDh/TSH *Critères de New-York*

Abréviations : SEDh, Syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile ; SHA, syndrome d'hypermobilité articulaire.

Bien que ces études présentent des résultats encourageants, il est donc nécessaire de les compléter ou de les valider par d'autres études avec une évaluation du maintien des effets post-traitement et une comparaison avec une condition ou un groupe témoin. Certains domaines comme la fatigue ou la qualité de vie, n'ont pas été évalués dans ces études alors que ces derniers sont fréquemment rapportés dans la littérature comme des éléments importants de l'état de santé des patients atteints de SEDh. Il est donc nécessaire de les prendre en compte lors de l'évaluation des effets d'une prise en charge.

► Le manque de lignes de conduite pour la prise en charge du SEDh fait consensus auprès des chercheurs et des cliniciens. La plupart des auteurs recommandent pourtant une prise en charge multidisciplinaire globale comprenant réadaptation, activité physique et kinésithérapie. Mais ces recommandations n'ont pas encore fait l'objet d'une validation scientifique.

4.5. Évaluation des atteintes liés au SEDh

Concernant les recommandations sur les outils d'évaluation à utiliser pour les patients atteints d'un SEDh, on retrouve un grand nombre d'outils et d'échelles proposés, sans consensus particulier et correspondant à la grande variété symptomatologique retrouvée dans la pathologie. Cependant cette absence de consensus sur les outils les plus pertinents à utiliser n'aide pas à uniformiser les mesures dans les études scientifiques et rend plus difficile la comparaison des différents protocoles.

Les outils d'évaluation de l'hypermobilité les plus utilisés sont le score de Beighton et le *5PQ* (voir **1.3.2. Hypermobilité articulaire**) (Beighton et al., 1973; Hakim & Grahame, 2003; Juul-Kristensen et al., 2017b; Simmonds, 2021). La fiabilité et la validité de ces deux outils ont été définies comme passables suite à une revue des données métrologiques disponibles pour l'évaluation de l'hypermobilité (Juul-Kristensen et al., 2017b). D'autres échelles existent comme le *Lower Limb Assessment Score* (Meyer et al., 2017) pour les membres inférieurs ou le *Upper Limb Hypermobility Assessment Tool* (Nicholson & Chan, 2018) pour les membres supérieurs (Simmonds, 2021). Quelques auteurs se sont intéressés à différentes techniques (ultrasons ou outil de mesure de la rigidité des tissus mous) pour diagnostiquer l'hypermobilité mais bien que les résultats soient encourageants, ils doivent être validés (Palmer et al., 2020).

Concernant le retentissement fonctionnel de l'hypermobilité, le *Functional Difficulties Questionnaire* (Clark et al., 2016) est recommandé, ainsi que le *Bristol Impact of Hypermobility questionnaire* (Palmer et al., 2017) pour évaluer les implications musculosquelettiques (Simmonds, 2021).

Afin d'évaluer la fatigue, les questionnaires recommandés sont l'inventaire multidimensionnel de la fatigue (IMF) (Smets et al., 1995) en association avec le *Wood Mental Fatigue Inventory* (Bentall et al., 1993) pour explorer les symptômes cognitifs liés à la fatigue et le questionnaire SF36 (Ware & Sherbourne, 1992) ou le *Sickness Impact Profile* (Bergner et al., 1981) pour évaluer le versant fonctionnel (Hakim et al., 2017a).

Pour l'évaluation de la plupart des troubles autonomiques cardiovasculaires de simples tests cliniques suffisent comme un test en station debout ou l'utilisation d'une table inclinable (Hakim et al., 2017b). En cas de doute, des examens complémentaires peuvent être réalisés ou une demande d'avis dans une unité spécialisée (Hakim et al., 2017b).

Les peurs liées à la douleur doivent être évaluées pour limiter les comportements d'évitement des activités quotidiennes à l'origine du déconditionnement (Baeza-Velasco et al., 2019). Pour cela il est possible d'évaluer la kinésiophobie à l'aide de l'échelle de Tampa pour la kinésiophobie (ETK) (Monticone et al., 2017).

Concernant les troubles respiratoires, plusieurs examens peuvent être mis en place : radiographie thoracique, tomographie, échographie cardiaque, TM6 ou EFR (Chohan et al., 2021). Bien que certains auteurs évoquent la réalisations de tests d'efforts pour rechercher une intolérance à l'exercice ou des dysfonctions autonomiques (Chohan et al., 2021) il n'existe à ce jour aucune donnée sur la physiologie respiratoire à l'exercice des patients atteints d'un SEDh, ni sur une indication ou une contre-indication particulière à mener de tels tests.

► Devant la grande variété de symptômes présents dans le SEDh, de nombreuses échelles sont proposées dans la littérature. Cependant il n'existe aucun consensus sur ces évaluations ni sur les domaines de santé les plus importants à évaluer.

Partie 2 : Contribution personnelle

Orientation générale et objectifs du travail

Le SEDh est une pathologie complexe, avec une grande variabilité phénotypique et un retentissement fonctionnel important. Toutefois les options thérapeutiques non-médicamenteuses et validées scientifiquement sont limitées. L'objectif général de ce travail de thèse était d'**optimiser la prise en charge par l'activité physique du SEDh**. Cette optimisation passait par une meilleure compréhension des attentes du patient. Au milieu de la grande variété de symptômes décrits dans la littérature, il semblait nécessaire d'identifier ceux qui présentaient le plus grand intérêt pour les patients et qu'il fallait évaluer. De plus, cette identification pouvait permettre dans le même temps de définir les outils d'évaluation les plus pertinents à mettre en place et pour lesquels il n'y a pas de consensus à ce jour. C'est dans ce but que l'un des premiers objectifs de ce travail a été de **définir quels domaines de santé devaient être évalués selon les patients (Étude n°1)**.

Une fois ces domaines établis, et afin de répondre à l'objectif général, il était nécessaire de pouvoir proposer une option thérapeutique validée scientifiquement aux patients atteints d'un SEDh. Étant donné la variabilité phénotypique importante présente dans le SEDh, une forme de prise en charge multidisciplinaire et globale comme un programme de réadaptation semblait pertinente et particulièrement adaptée. L'hypothèse formulée était que ce type de prise en charge permettrait une amélioration globale de l'état de santé des patients atteints d'un SEDh. Il a donc été décidé d'**évaluer les effets d'une prise en charge par la réadaptation**, tout d'abord de manière rétrospective **(Étude n°2)**, en utilisant des données disponibles pour faire un premier état des lieux et ajuster la modélisation d'une étude prospective, puis forts de ces premiers résultats encourageants, de manière prospective **(Étude n°3)** avec une comparaison à une période contrôle et un suivi plus long après la réadaptation.

En parallèle de ce travail de validation et lors de la prise en charge de ces patients, des difficultés respiratoires ont été constatées à l'exercice mais également lors des tâches quotidiennes. Certains symptômes respiratoires, et en particuliers la dyspnée, sont décrits dans la littérature. Cependant, l'étiologie de ces symptômes n'a pas été établie et les données sur la fonction pulmonaire dans le SEDh restent limitées en nombre. L'hypothèse formulée était que les anomalies du collagène et de la MEC présents dans le SED pouvaient impacter le système respiratoire riche en tissu conjonctif et engendrer des modifications de la compliance pulmonaire ou thoracique et donc de la mécanique ventilatoire. Des dysfonctions respiratoires ont donc été recherchées et, pour ce faire, l'**Étude n°4** avait pour objectif d'**explorer les**

contraintes mécaniques ventilatoires à l'exercice dans le SEDh. Cette exploration a soulevé d'autres interrogations sur la fonction respiratoire dans le SEDh, en particulier sur l'étiologie des symptômes retrouvés. En partant du postulat que la proprioception était altérée dans le SEDh, et que cette altération sensorielle pouvait avoir une influence sur la régulation de la ventilation puisque le système ventilatoire comporte également de nombreux propriocepteurs, l'**Étude n°5** avait pour objectif d'**étudier la capacité à percevoir le volume pulmonaire et l'impact d'une charge cognitive sur le contrôle la ventilation** dans cette même population.

Méthodologie générale

Dans cette partie sont présentés : une synthèse sur le recrutement des patients, les outils ou les méthodes qui ont été utilisés dans les différentes études et le contenu du programme de réadaptation.

1. Patients

Les travaux menés ont nécessité des recrutements différents selon les études. Le recrutement pour l'**Étude n°1**, basée sur des questionnaires en ligne, a été mené avec l'aide d'une association nationale de patients (SED1+) qui a diffusé le questionnaire auprès de ses adhérents. Cette diffusion nous a permis d'obtenir 146 réponses sur lesquelles 118 ont pu être inclues. Sur ces 118 répondants, 90,7% étaient diagnostiqués SEDh, 94,1% étaient des femmes et une majorité des répondants avait entre 40 et 60 ans. Les tours de questionnaires suivants, menés uniquement sur les patients diagnostiqués SEDh ont recueillis 87 réponses chacun toutes inclues. Pour l'**Étude n°2** (étude rétrospective sur les effets du programme de réadaptation), ce sont 29 dossiers qui ont été analysés, dont 21 ont pu être inclus. Parmi ceux-ci se trouvaient 20 femmes et 1 homme, leur âge moyen était de 45 ± 13 ans et leur indice de masse corporel (IMC) moyen de 29 ± 6 $kg.m^{-2}$. Pour l'**Étude n°3** (étude prospective sur les effets du programme de réadaptation) ce sont 36 patients qui ont été vus pour évaluer leur éligibilité à l'inclusion. Ce sont au final 22 patients diagnostiqués SEDh selon les critères de New-York qui ont été inclus (21 femmes, 1 homme), d'un âge moyen de 44 ± 14 ans et d'un IMC moyen de 26 ± 3 $kg.m^{-2}$. Parmi ces 22 patients, 12 ont réalisé des tests d'endurance avec des manœuvres de capacité inspiratoire qui ont été utilisés pour la recherche de contraintes mécaniques ventilatoires dans l'**Étude n°4**. Enfin, dans le but de rechercher une capacité de perception du volume pulmonaire réduite et des anomalies de la régulation de la ventilation lors de la réalisation d'une tâche cognitive, ce sont 19 patients diagnostiqués SEDh et 19 sujets témoins (personnels volontaires de la clinique de la Mitterie) qui ont été appariés (selon le sexe, l'âge et l'IMC) et inclus dans l'**Étude n°5**. Chaque groupe comprenait 18 femmes et 1 homme, l'âge moyen des deux groupes était de 33 ans et l'IMC de 25 $kg.m^{-2}$.

2. Recherche de consensus : la technique de Delphi (Étude n°1)

La technique de Delphi a été développée par la *RAND Corporation* aux États-Unis dans les années 50 afin d'obtenir le consensus d'un groupe d'experts sur des questions militaires (Dalkey & Helmer, 1963). Elle peut se définir comme une méthode permettant de structurer

des processus de communication de groupe de sorte qu'un groupe d'individus, considérés comme un tout, puisse résoudre un problème complexe (Linstone & Turoff, 1975).

Dans sa version conventionnelle, une petite équipe rédige un questionnaire qui est envoyé à un groupe plus large de répondants. Après réception des réponses, l'équipe synthétise les résultats et, en se basant sur ceux-ci, rédige un nouveau questionnaire pour le groupe de répondants. Généralement les répondants disposent d'au moins une opportunité de réévaluer leur réponse en examinant les réponses de groupe (Linstone & Turoff, 1975).

Une des formes de la technique de Delphi permet de rechercher un consensus en utilisant l'opinion d'experts sur un sujet donné (Dalkey & Helmer, 1963; Linstone & Turoff, 1975). Dans ce cadre, les étapes sont répétées jusqu'à l'obtention d'un consensus. Cette technique est utilisée dans de nombreux domaines et en particulier dans la recherche en santé (Diamond et al., 2014; Lange et al., 2017; van den Driessen Mareeuw et al., 2020). Il est recommandé de clairement définir la notion de consensus et sa valeur seuil lors des études de ce type, ainsi que les critères d'arrêt de l'étude afin d'en garantir la qualité méthodologique (Diamond et al., 2014).

Pour l'**Étude n°1**, nous avons demandé à un groupe d'experts (patients diagnostiqués SEDh) de définir les domaines de santé les plus importants à évaluer en utilisant tout d'abord une question ouverte. Les réponses ont ensuite été compilées puis soumises au panel en leur demandant de les classer par ordre d'importance. Nous avons utilisé le test de concordance de Kendall pour rechercher un consensus.

3. Programme de réadaptation (Études n°2 et 3)

La clinique de la Mitterie propose depuis 2017 un programme de réadaptation en ambulatoire pour les patients atteints d'un SED. Ce programme se déroule sur une période de 9 semaines et comprend 20 jours de réadaptation répartis de la manière suivante : quatre semaines avec deux jours de réadaptation par semaine, une semaine de pause puis quatre semaines avec trois jours de réadaptation par semaine pour un total de 81h de soin. Le programme multidisciplinaire (**Tableau 6**) comporte de la balnéothérapie, de l'ergométrie, de l'ergothérapie, de l'activité physique adaptée, de la kinésithérapie, de la marche, des exercices de proprioception, de la sophrologie et du Yoga ainsi que des ateliers d'éducation thérapeutique du patient menés par différents professionnels (diététiciennes, kinésithérapeutes, médecins, psychologues). Les activités physiques représentent environ les 2/3 du programme et le tiers restant comprend des ateliers d'éducation thérapeutique et des activités de bien-être émotionnel. Ce programme est

en accord avec les recommandations du consortium international de 2017 sur la prise en charge en rééducation du SEDh (Engelbert et al., 2017) qui suggère l'utilisation de kinésithérapie active avec éducation, réassurance, thérapie manuelle, strapping, balnéothérapie ainsi que des exercices de relaxation et des exercices progressifs appliqués précautionneusement afin d'éviter toute exacerbation de la douleur. Seul le strapping n'a pas été particulièrement utilisé dans ce programme. Les contre-indications à la participation au programme sont les contre-indications à la pratique de l'activité physique ou un score au questionnaire de Beck ≥ 20 synonyme d'une dépression modérée (Beck et al., 1961).

***Tableau 6** : Présentation du contenu du programme de réadaptation.*

Activité	Durée de la session (min)	Nombre de sessions
Balnéothérapie	60	13
Cycloergomètre	60	4
Ergothérapie	60	4
Kinésithérapie	60	9
Activité physique adaptée	60	4
Travail proprioceptif	60	4
Marche en extérieur	60	4
Sophrologie	60	5
Yoga	60	4
Temps d'évaluation et entretiens individuels	60	7
Ateliers diététiques	60	4
Ateliers psychologiques	120	4
Art thérapie	120	3
Ateliers médicaux	60	3

4. Outils d'évaluation (Études n°2, 3 et 5)

Test de marche de 6 minutes

Le test de marche de 6 minutes (TM6) évalue la capacité physique fonctionnelle des patients. Il est validé et utilisé dans de nombreuses pathologies, notamment les pathologies respiratoires (ATS, 2002; Singh et al., 2014; Wise & Brown, 2005). Ce test est effectué dans le gymnase de la Clinique de la Mitterie sur un parcours balisé de 20 mètres en aller-retour avec des repères au sol tous les 5 mètres. Aucun encouragement n'est donné lors du test afin d'en garantir la

reproductibilité. La distance parcourue par le patient est la mesure principale du test de marche de 6 minutes.

Stabilométrie

L'équilibre a été évalué par stabilométrie sur une plateforme motorisée multi-axes équipée de capteurs de force (Huber 360® Evolution, LPG systems, France). Les bilans intégrés à l'appareil ont été utilisés, à savoir l'enregistrement du déplacement du centre de pression dans une position standardisée durant 50 secondes avec les yeux ouverts (YO) puis, toujours dans cet ordre, durant 50 secondes avec les yeux fermés (YF). Les données ont été acquises avec une fréquence d'échantillonnage de 40Hz. La position des pieds a été standardisée à l'aide d'une cale (pieds formants un angle de 30° avec les talons légèrement écartés). Les évaluations ont été menées sans chaussures. Les mesures obtenues sont la surface de l'ellipse comprenant 95% des données du centre de pression (S, en mm^2) et la longueur totale parcourue par le centre de pression (L, en mm). On obtient donc les quatre variables suivantes : S-YO, la surface les yeux ouverts ; L-YO, la longueur les yeux ouverts ; S-YF, la surface les yeux fermés et L-YF, la longueur les yeux fermés.

Échelle de Tampa pour la kinésiophobie (ETK)

L'échelle de Tampa pour la kinésiophobie (*Tampa Scale for Kinesiophobia, TSK*) est un outil utilisé dans différentes conditions douloureuses et mesurant la crainte du mouvement (Kori et al., 1990; Monticone et al., 2017). C'est un questionnaire auto-administré, validé en français, comprenant 17 items dont 4 avec une notation inversée (French et al., 2002). Chaque item est évalué sur une échelle de type Likert en 4 points allant de « fortement en désaccord » à « fortement en accord ». Le score total se situe entre 17 et 68. Un score élevé indique une crainte du mouvement plus importante.

Inventaire multidimensionnel de la fatigue (IMF)

L'inventaire multidimensionnel de la fatigue (*Multidimensional Fatigue Inventory, MFI*) est un questionnaire auto-administré comportant 20 items et permettant d'évaluer la fatigue selon 5 dimensions : fatigue générale, fatigue physique, fatigue mentale, réduction de la motivation et réduction des activités (Smets et al., 1995). Les réponses sont retranscrites sur une échelle allant de 1 à 5 points. Le score total s'étend donc de 20 à 100 et le score de chaque dimension de 4 à 20. Un score élevé indique une fatigue importante. Un nombre égal d'items sont tournés dans un sens positif et dans un sens négatif. La version française a été validée (Gentile et al., 2003).

Questionnaire concis pour la douleur (QCD)

Le questionnaire concis pour la douleur (*Brief Pain Inventory, BPI*) est un questionnaire auto-administré, validé en français, qui mesure la sévérité de la douleur et les interférences de la douleur (Poundja et al., 2007). La sévérité est évaluée selon 4 items (douleur la plus faible, douleur la plus intense, douleur en général et douleur en ce moment), et les interférences selon 7 items. Tous les items sont évalués sur des échelles allant de 0 à 10. Un score élevé indique une douleur importante. La fiabilité et la validité de ce questionnaire sont bonnes (Poundja et al., 2007). Pour notre travail (voir **Étude n°3**), les scores des 7 items portant sur les interférences de la douleur sont moyennés pour former le score « Interférences ».

Questionnaire SF36

Le « *Medical Outcome Study Short Form 36* » ou SF36 est un questionnaire auto-administré d'évaluation de la qualité de vie (Ware & Sherbourne, 1992). Il comprend 36 items répartis dans 8 dimensions dont un item n'appartenant à aucune dimension mais évaluant la perception de l'évolution de la santé. Les dimensions sont : le fonctionnement physique, les limitations dues à l'état physique (LDEP), les limitations dues à l'état émotionnel (LDEE), la vitalité, le bien-être émotionnel, le fonctionnement social, la douleur et la santé en général. Les réponses sont données sur des échelles de type Likert. Les scores varient de 0 à 100. Un score bas indique une qualité de vie altérée. Ce questionnaire a été validé en langue française (Perneger et al., 1995). Le score résumé physique (SRP) et le score résumé mental (SRM) ont été calculés en utilisant les recommandations françaises pour la standardisation (Leplège et al., 2001).

Échelle hospitalière d'anxiété et de dépression (HAD)

L'échelle hospitalière d'anxiété et de dépression (*Hospital Anxiety and Depression scale*) est un questionnaire comprenant 14 items dont 7 portant sur les symptômes liés à l'anxiété et 7 sur les symptômes liés à la dépression (Zigmond & Snaith, 1983). Chaque item est codé de 0 à 3 avec un score par facteur (anxiété ou dépression) variant de 0 à 21. Les auteurs ont déterminé des scores limites (par facteur) de la manière suivante : de 0 à 7 points pas de symptôme, de 8 à 10 points, symptômes modérés/symptomatologie incertaine et supérieur ou égal à 11 points, symptomatologie certaine. La version française a été introduite par Lépine et al. en 1985 et validée par d'autres auteurs (Bocéréan & Dupret, 2014).

Questionnaire de Nijmegen

Le questionnaire de Nijmegen permet d'évaluer la symptomatologie du syndrome d'hyperventilation (van Dixhoorn & Duivenvoorden, 1985). C'est un questionnaire auto-administré de 16 items portant sur la fréquence d'apparition des symptômes. Les réponses se

font avec une échelle ordinale en 5 points allant de « jamais » à « très fréquent ». Les scores varient de 0 à 64 points. Un score élevé indique une symptomatologie importante. Un score seuil de 23 points a été déterminé comme suggestif d'un syndrome d'hyperventilation. Les résultats sont répartis en 4 composantes : dyspnée, tétanie centrale, tétanie périphérique et tension.

Questionnaire de Marshall

Ce questionnaire a été utilisé dans l'**Étude n°5** afin d'évaluer le niveau d'activité physique de l'ensemble des participants. Il comprend deux questions sur la quantité hebdomadaire d'activité physique (intense et modérée) pratiquée (Marshall et al., 2005). Le score varie de 0 à 8 points. Un score élevé indique une quantité d'activité physique plus importante. Le sujet est « insuffisamment actif » si son score est compris entre 0 et 3 et « suffisamment actif » si son score est ≥ 4.

5. Mesure des contraintes mécaniques ventilatoires (Étude n°4)

Matériel

L'exploration des contraintes mécaniques ventilatoires a été menée sur un ergomètre electromagnétique (Ergoselect 200, Ergoline, Allemagne) associé à un système de collection de gaz en circuit ouvert (Ergocard, Medisoft, Belgique) calibré avant chaque session.

Mesures

Les limitations à l'exercice causées par des contraintes mécaniques ventilatoires sont fréquemment mesurées par la réserve ventilatoire (RV) qui peut être estimée à partir de la ventilation maximale volontaire (VMV) et de la ventilation minute ($\dot{V}_E$) (Johnson et al., 1999; Neder et al., 2019) :

$$RV(\%) = \frac{VMV - \dot{V}_E}{VMV} \times 100$$

La ventilation maximale volontaire peut elle-même être estimée par la formule suivante (Campbell, 1982) :

$$VMV = VEMS \times 40$$

Cependant la RV ne fournit qu'une information limitée sur la source des contraintes et ne renseigne pas sur la stratégie respiratoire (Guenette et al., 2013; Johnson et al., 1999; Neder et al., 2019; Nourry et al., 2006). Une approche combinant une mesure de la mécanique ventilatoire dynamique et de l'efficacité ventilatoire semble plus précise (Neder et al., 2019). Il

est donc recommandé de tracer les courbes débit-volume à l'exercice afin de mieux quantifier les contraintes ventilatoires (Johnson et al., 1999). Ces mesures consistent à enregistrer le V_T à différents moments au cours de l'exercice. On utilise alors des manœuvres de capacité inspiratoire pour corriger la position relative du V_T dans l'enveloppe maximale de la courbe débit-volume (**Figure 11**) ce qui permet de calculer les VPFE et VPFI (Guenette et al., 2013). Ces derniers peuvent être calculés en fonction de la CVF selon les équations suivantes (Guenette et al., 2013) :

$$VPFE = \frac{(CVF - CI) \times 100}{CVF}$$

$$VPFI = \frac{(VPFE + V_T) \times 100}{CVF}$$

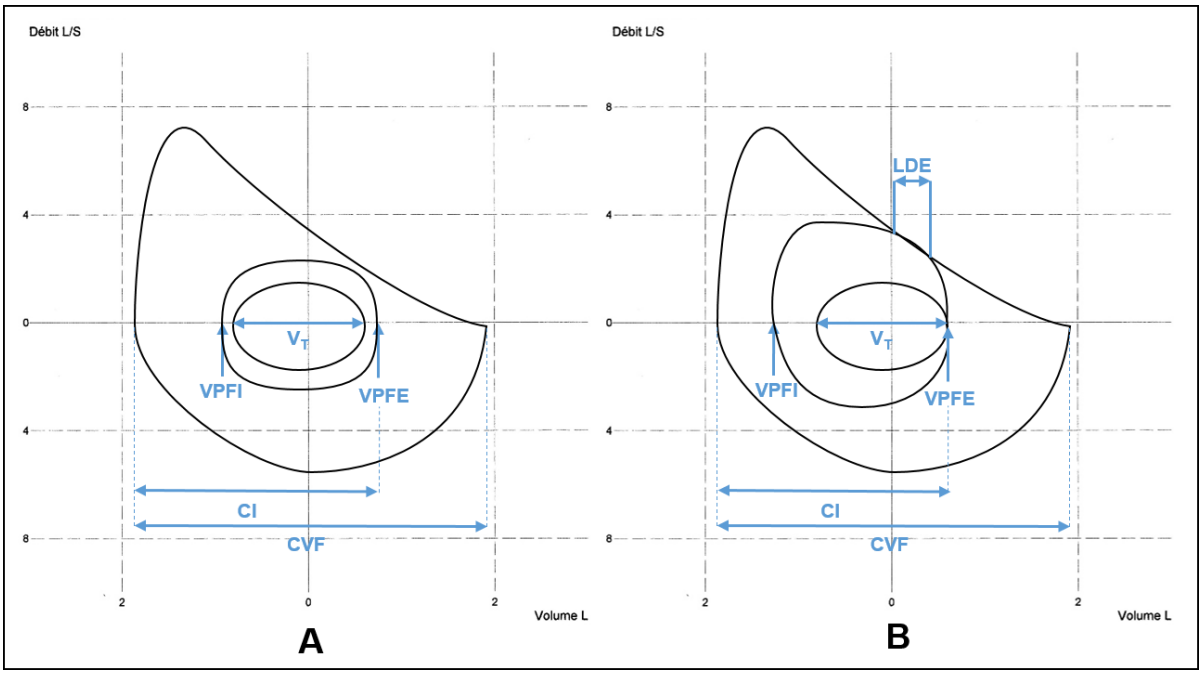

***Figure 11** : Indices utilisés pour évaluer les contraintes mécaniques ventilatoires chez un sujet sans contraintes (A) et un sujet avec une hyperinflation dynamique et une limitation du débit expiratoire (B). Abréviations : CI, capacité inspiratoire ; CVF, capacité vitale forcée ; LDE, limitations du débit expiratoire ; VPFE, volume pulmonaire de fin d'expiration ; VPFI, volume pulmonaire de fin d'inspiration et VT, volume courant.*

Les LDE, exprimées en pourcentage du V_T, peuvent être établies graphiquement en mesurant le volume qui rencontre ou dépasse l'enveloppe maximale de la courbe débit-volume (Johnson et al., 1999). Le degré de LDE est un index du rapport entre la demande ventilatoire et la capacité ventilatoire combiné avec la manière dont est régulé le VPFE (Johnson et al., 1999). Le degré de sévérité des contraintes mécaniques ventilatoires est présenté dans le **Tableau 7**.

Enfin l'efficacité ventilatoire, qui représente la quantité de ventilation nécessaire pour éliminer le CO_2 produit métaboliquement est évaluée en utilisant le ratio $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ (Neder et al., 2019; Sun et al., 2002). Une inadéquation entre la ventilation et la production de CO_2 peut contribuer à la dyspnée à l'exercice (Sun et al., 2002).

***Tableau 7** : Degré de sévérité des contraintes mécaniques ventilatoires d'après Johnson et al. 1999.*

	Absence de contrainte	**Modérée**	**Moyenne**	**Sévère**
LDE (% de V_T)	0	<30	30-50	>50
VPFI (% de CPT)	<85	85-90	90-95	>95
VPFE (changement depuis repos)	< repos	= repos	≥ repos	> repos

Abréviations : CPT, capacité pulmonaire totale ; LDE limitation du débit expiratoire ; VPFE, volume pulmonaire de fin d'expiration et VPFI, volume pulmonaire de fin d'inspiration.

6. Mesure de la perception du volume pulmonaire (Étude n°5)

Rationnel

L'hypothèse à l'origine de ce travail est que les déficits proprioceptifs rapportés dans le SEDh peuvent s'appliquer aux afférences sensorielles issues du système musculosquelettique intervenant dans la ventilation et peuvent donc interférer avec la ventilation.

L'évaluation de la proprioception peut se faire par la mesure de la perception de la position articulaire (*joint position sense*) (Hillier et al., 2015). Le principe est de définir une amplitude articulaire cible, d'amener le sujet à percevoir cette amplitude activement ou passivement puis de faire reproduire (activement) ou de faire reconnaitre (passivement) l'amplitude cible. La différence entre l'amplitude effectivement atteinte ou effectivement reconnue et l'amplitude cible est utilisée comme critère de précision de la perception de la position articulaire.

Dans le cadre de l'évaluation de la perception du volume pulmonaire, il s'agit par transposition, de définir un volume pulmonaire cible (volume d'air inspiré) et de demander au sujet de reproduire ce volume. La différence entre le volume effectivement atteint et le volume cible est utilisée comme critère de précision de la perception du volume pulmonaire.

Matériel

Pour ces mesures nous avons utilisé un dispositif comprenant, dans l'ordre, un embout buccal (22M, Intersurgical), un filtre électrostatique à usage unique (1420/01 ou 1420/03, Medguard), un tuyau de raccord de 40,5cm de longueur et de 22mm de diamètre, un débitmètre (SFM3000, Sensirion) et un circuit électronique comprenant une carte d'acquisition électronique (UNO R3, Elegoo) et un écran LCD. Le programme utilisé pour ces mesures a été créé sur le logiciel Arduino IDE version 1.8.13 (arduino.cc) et est basé sur la librairie SFM3000Wedo créé par WeDo et accessible en ligne (dwerne, 2017/2022).

Ce matériel est calibré avant chaque session avec une pompe d'un volume de 3L (utilisée pour calibrer le spiromètre) jusqu'à l'obtention d'une moyenne sur 6 mesures comprise entre 2985mL et 3015mL en accord avec les recommandations de l'*American Thoracic Society* sur la calibration des outils de spirométrie (Graham et al., 2019).

Procédure

Les sujets ont eu dans un premier temps trois entrainements pour percevoir le volume pulmonaire cible (VC). Lors de ceux-ci, le sujet a vidé au préalable ses poumons puis a réalisé une inspiration en suivant le volume inspiré en temps réel (fréquence d'échantillonnage de 20Hz) sur l'écran LCD. Après ces entrainements, l'affichage du volume sur l'écran est coupé et il est alors demandé au patient de reproduire à nouveau le volume cible. Trois mesures sont réalisées dans ces conditions. Le volume atteint par le sujet lui est indiqué verbalement entre les mesures.

Critères de jugement

Pour chaque mesure, l'écart en valeur absolue avec le volume cible (EVC) est calculé. Celui-ci est utilisé comme critère de jugement ainsi que sa valeur normalisée en pourcentage du volume cible. Le premier EVC a été étudié séparément car il s'agit de l'unique mesure totalement aveugle (les mesures suivantes se font après indication verbale du volume précédemment atteint) ainsi que l'EVC de la meilleure mesure.

7. Étude de la variabilité de la ventilation (Étude n°5)

Matériel et procédure

Afin d'étudier la variabilité de la ventilation lors de l'addition d'une tâche cognitive, il est nécessaire de s'intéresser aux changements sur le plan temporel et sur le plan spatial (volumique). Pour cela, le même dispositif que pour la mesure de la perception du volume pulmonaire a été utilisé, dont la fréquence d'échantillonnage est de 20 Hz. Deux minutes de

ventilation ont été enregistrées dont une minute libre de consigne et une minute où le sujet devait réaliser le *Trail Making Test* partie B (Bowie & Harvey, 2006). Ce test consiste à relier par un trait des chiffres et des lettres entre eux dans l'ordre croissant le plus rapidement possible. Par la suite chaque pic inspiratoire a été identifié sur l'enregistrement. Seuls les cycles respiratoires de plus de 0,1 sec et de plus de 100 mL ont été pris en compte (Beda et al., 2007). Ceci nous a permis de mesurer les intervalles de temps entre deux pics inspiratoires (PP) et le volume inspiré (VI) lors de chaque inspiration (**Figure 12**).

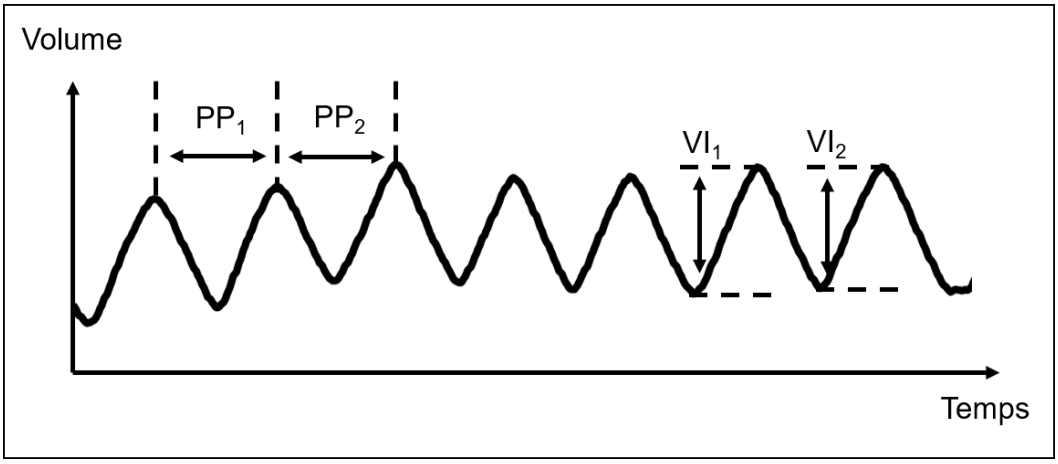

***Figure 12** : Mesures utilisées pour étudier la variabilité de la ventilation.*
Abréviations : PP, durée entre deux pics inspiratoires ; VI, volume inspiré.

Critères de jugement

Les modifications temporelles ont été objectivées par la FR ainsi que par l'écart-type (SDPP) et la moyenne quadratique (RMSSD) des intervalles PP. Ces derniers sont des indicateurs de la variabilité de la fréquence respiratoire, le RMSSD représente la variabilité de haute fréquence et est calculé de la manière suivante (avec n, le nombre de pics inspiratoires et $\sum(PP_n)$, la somme de l'ensemble des PP) :

$$RMSSD = \sqrt{\frac{\sum(PP_n)^2}{n}}$$

Les modifications spatiales ont été objectivées par le volume inspiré moyen (VI) ainsi que par l'écart type de ce volume (SDVI) qui nous renseigne sur la variabilité du volume d'air inspiré.

Pour chaque domaine, le coefficient de variabilité a été calculé comme suit (avec CoefVar_t le coefficient de variabilité temporel, CoefVar_V le coefficient de variabilité volumique et PP_{moy} la moyenne des intervalles PP) :

$$CoefVar_t = \frac{SDPP}{PP_{moy}}$$

$$CoefVar_V = \frac{SDVI}{VI}$$

La ventilation minute a été utilisée comme critère de jugement mixte (temporel et spatial).

Liste des communications et des publications

Ces travaux de thèse ont fait l'objet des communications suivantes :

► Janvier 2020 - 24ème Congrès de pneumologie de langue française (Paris) - Poster

« **Prise en charge en centre de réhabilitation respiratoire du syndrome d'Ehlers–Danlos : étude rétrospective.** »

A. Hakimi, C. Bergoin, A. De Jesus, D. Deparcy, O. Florea, A. Hoorelbeke, P. Ramon & P. Mucci.

doi : 10.1016/j.rmra.2019.11.546

► Novembre 2020 - Rencontres annuelles du groupe d'étude et de recherche du syndrome d'Ehlers-Danlos (Visioconférence) - Présentation orale

« **Apport d'un programme de réhabilitation respiratoire chez les patients SEDh.** »

Hakimi, A., Bergoin, C. & Mucci, P.

► Novembre 2020 - Colloque des doctorants : Journée André Verbert (Visioconférence) - Présentation vidéo

« **What are the most important symptoms to assess in the hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome? A questionnaire study based on the Delphi technique.** »

A. Hakimi, C. Bergoin & P. Mucci.

► Octobre 2021 – 36ème congrès de la Société française de médecine physique et de réadaptation (Lille) - Posters

« **Étude préliminaire sur les bénéfices d'un programme de prise en charge multidisciplinaire par la pratique physique de patients atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile.** »

A. Hakimi, C. Bergoin, H. Bridoux, A. De Jesus, C. Fabre, O. Florea, A. Hoorelbeke, J. Mercier, P. Ramon & P. Mucci.

« **Douleur, fatigue et troubles du sommeil et troubles musculosquelettiques sont les symptômes les plus importants à évaluer selon les patients atteints du Syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile.** »

A. Hakimi, C. Bergoin & P. Mucci.

Ces travaux de thèse ont fait l'objet des publications suivantes :

► **Immediate and 6-week after effects of a rehabilitation program for Ehlers–Danlos syndrome hypermobile type patients: A retrospective study.**

A. Hakimi, C. Bergoin & P. Mucci.

American Journal of Medical Genetics Part A. 2020;182(10):2263-71.

doi : 10.1002/ajmg.a.61772

► **What are the most important symptoms to assess in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome? A questionnaire study based on the Delphi technique.**

A. Hakimi, C. Bergoin & P. Mucci.

Disability and Rehabilitation. 2021;1-7.

doi : 10.1080/09638288.2021.2012839

► **Evidence of ventilatory constraints during exercise in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome.**

A. Hakimi, C. Bergoin & P. Mucci.

European Journal of Applied Physiology. 2022.

doi : 10.1007/s00421-022-05017-y

Ces travaux de thèse font l'objet de publications en cours de soumission :

► **Immediate effects and 6-months follow-up of a rehabilitation program for patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: a prospective and controlled study.**

A. Hakimi, C. Bergoin, A. De Jesus, A. Hoorelbeke, P. Ramon, O. Florea, C. Fabre & P. Mucci.

En cours de soumission

Présentation des études

Les différents travaux de thèse, publiés ou en cours de soumission (Études n°1 à 4), sont présentés dans cette partie sous la forme d'une synthèse. L'intégralité de ces articles en anglais se trouve dans les annexes correspondantes. L'Étude n°5, fait l'objet d'un article en cours de rédaction, et est présentée plus en détail dans cette partie.

Étude n°1 : Quels sont les symptômes les plus importants à évaluer selon les patients atteints d'un SEDh ? Une étude par questionnaires basée sur la technique de Delphi. (**Annexe I**)

Étude n°2 : Effets immédiats et après six semaines d'un programme de réadaptation pour des patients atteints d'un syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile, une étude rétrospective. (**Annexe II**)

Étude n°3 : Effets immédiats et après six mois d'un programme de réadaptation pour des patients atteints d'un syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile, une étude prospective avec une période contrôle. (**Annexe III**)

Étude n°4 : Étude des contraintes mécaniques ventilatoires à l'exercice dans le syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile. (**Annexe IV**)

Étude n°5 : Perception du volume pulmonaire et impact d'une tâche cognitive sur la ventilation chez des sujets sains et des patients atteints d'un syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile.

Étude n°1 : Quels sont les symptômes les plus importants à évaluer selon les patients atteints d'un SEDh ? Une étude par questionnaires basée sur la technique de Delphi.

Hakimi A, Bergoin C, Mucci P.

What are the most important symptoms to assess in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome? A questionnaire study based on the Delphi technique.

Disability and Rehabilitation, 1-7. 2021.

https://doi.org/10.1080/09638288.2021.2012839

(Annexe I)

Introduction

Plusieurs auteurs ont étudié les symptômes des différents SED à travers des questionnaires ou des examens cliniques et une grande variété de symptômes a été décrite (Castori et al., 2010; De Wandele et al., 2013; Murray et al., 2013; Rombaut et al., 2010b, 2011a; Tran et al., 2019). Cette variabilité phénotypique a conduit à l'utilisation de nombreux outils d'évaluation différents dans la recherche sur le SED. La plupart des études sur la symptomatologie se sont intéressées à la fréquence ou à la sévérité des symptômes mais peu ont exploré l'impact de ces symptômes sur la qualité de vie et le ressenti des patients (Murray et al., 2013; Rombaut et al., 2010b). Il est toutefois nécessaire de savoir quels sont les symptômes les plus importants pour les patients afin de définir ceux qu'il faut évaluer.

L'objectif de cette étude était de déterminer à partir de la technique de Delphi (voir **Méthodologie générale (p. 67)**) utilisant des questionnaires soumis à des patients atteints de SEDh, quels symptômes étaient perçus comme ayant le plus fort impact sur leur bien-être et donc quels domaines de santé devaient être évalués selon eux.

Matériel et méthode

Participants

Les participants ont été recrutés par le biais d'une association nationale de patients (SED1+) en utilisant une liste de diffusion par courrier électronique. Les critères d'inclusion étaient de parler français, d'avoir été diagnostiqué SED par un médecin et de connaitre son sous-type de SED. Les répondants étaient exclus s'ils répondaient « non » à la question « *Avez-vous été diagnostiqué SED par un médecin ?* », s'ils ne précisaient pas le sous-type de SED qui avait été diagnostiqué ou s'ils avaient été diagnostiqués avec un TSH. Dans le cas où plusieurs réponses provenaient d'une même adresse électronique, seule la première réponse était traitée. Tous les participants ont donné leur consentement éclairé en ligne. Ce protocole a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche de l'Université de Lille (n°2020-399-S79).

Déroulement de l'étude

Cette étude a été menée par le biais de questionnaires en ligne via l'outil LimeSurvey (LimeSurvey Project Team & Carsten Schmitz, 2012). Elle est constituée de trois tours d'analyse qui correspondent à chaque fois à un nouveau questionnaire (**Figure 13**).

Le premier tour consistait à déterminer les catégories de symptômes qui seraient utilisées dans les tours suivants. Ce tour comprenait le recueil du consentement éclairé et de l'adresse mail, ainsi que les questions sur les données démographiques, sur les critères d'inclusion et

d'exclusion et la question principale sur les symptômes : « *Quels sont, selon vous, les principaux symptômes qui influencent votre état de santé et que nous devrions évaluer ?* ». Pour chaque réponse les symptômes rapportés ont été notés puis regroupés ou divisés pour former des catégories en fonction de leur fréquence d'apparition. Seules les dix premières catégories ont été conservées pour la classification du deuxième tour afin de limiter le nombre de possibilités.

Les deuxième et troisième tours visaient à faire classer ces catégories par ordre d'importance par les participants. Seuls les participants diagnostiqués SEDh ont été contactés pour ces tours afin d'obtenir une population la plus homogène possible. Les autres sous-types de SED ont été exclus. Chaque catégorie était décrite avec les symptômes qu'elle représentait. Ces catégories étaient présentées par ordre alphabétique. La question posée était la suivante : « *Quels sont, selon vous, les principaux symptômes qui influencent votre état de santé et que nous devrions évaluer ? Classez les symptômes du plus important à évaluer selon vous au moins important à évaluer.* ». Les participants pouvaient ajouter un commentaire s'ils le désiraient.

Pour chaque réponse, une valeur était attribuée en fonction du classement (par exemple de 1 à 10 lors du second tour). La moyenne obtenue pour chaque catégorie a permis d'établir le classement. Le taux de concordance entre les réponses a été évalué sur R (R Core Team, 2017) avec un test de concordance de Kendall. Le consensus était atteint si $W \geq 0{,}70$ et $p < 0{,}05$. En cas d'absence de consensus lors du deuxième tour, les catégories les moins bien classées étaient éliminées en vue d'un troisième tour avec les catégories restantes. La procédure du troisième tour est similaire à celle du deuxième tour. Seul le classement obtenu au deuxième tour a été fourni en plus lors de la présentation des catégories restantes de manière à ce que les participants soient informés de l'avis général du panel. Il a été choisi de s'arrêter au troisième tour.

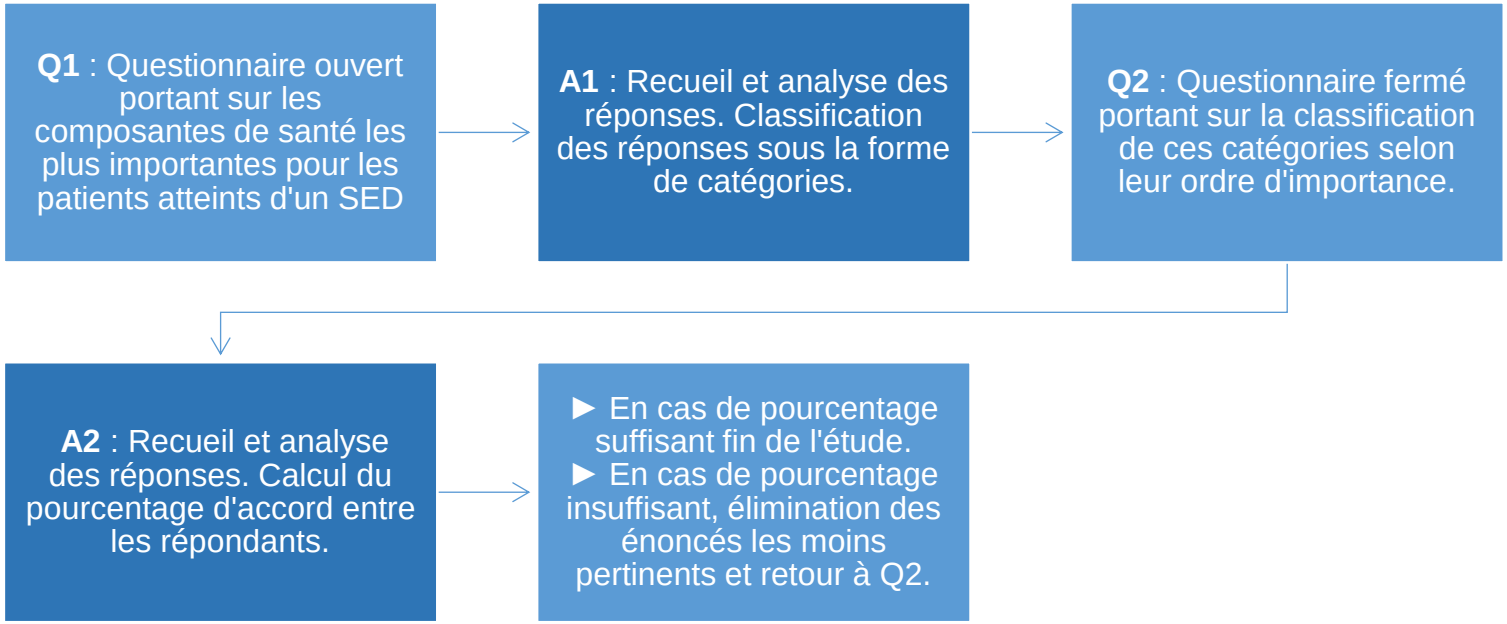

Figure 13 *: Déroulement de l'Étude n°1.*

Résultats principaux

Premier tour

Au total, 146 réponses ont été collectées sur lesquelles 28 ont été exclues. Sur les 118 réponses restantes, 107 participants étaient diagnostiqués SEDh, 8 SEDc, 2 SEDv et un participant SED cyphoscoliotique. Les participants étaient en majorité des femmes (94,1%), plus de la moitié (56,8%) avait entre 40 et 60 ans et la majeure partie (54,2%) avait été diagnostiquée entre 1 et 5 ans auparavant. Les catégories et leur pourcentage de citation lors du premier tour sont présentés dans la **Figure 14**.

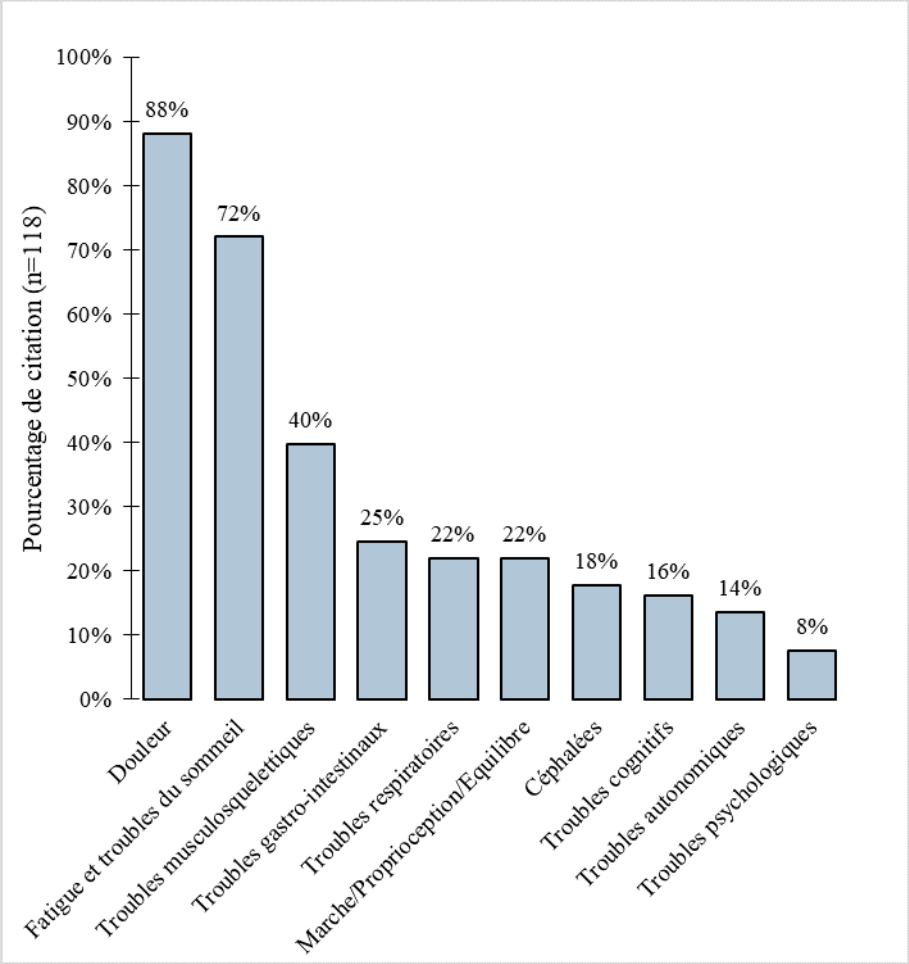

***Figure 14** : Catégories obtenues lors du premier tour et pourcentage de citation de chaque catégorie.*

Deuxième tour

Le deuxième tour consistait à demander aux répondants de classer les catégories extraites lors du premier tour selon leur ordre d'importance. Seuls les patients diagnostiqués SEDh ont étés contactés pour ce tour. Sur les 107 sujets contactés, 87 (81%) réponses complètes ont été collectées.

Une valeur de 10 était assignée à la catégorie classée comme la plus importante et une valeur de 1 à la catégorie classée comme la moins importante. Le classement est présenté dans la **Figure 15**. En appliquant un test de concordance de Kendall, on obtient un coefficient de concordance W = 0,33 avec p < 0,001 (s=205504, χ^2=258, df=9, n=87, N=10). Cette valeur est en dessous du seuil fixé (W = 0,7) permettant d'obtenir un consensus. En prenant en compte ce résultat ainsi que les valeurs moyennes des classements des différentes catégories, il a été décidé de ne conserver que les quatre catégories classées comme les plus importantes pour le troisième tour.

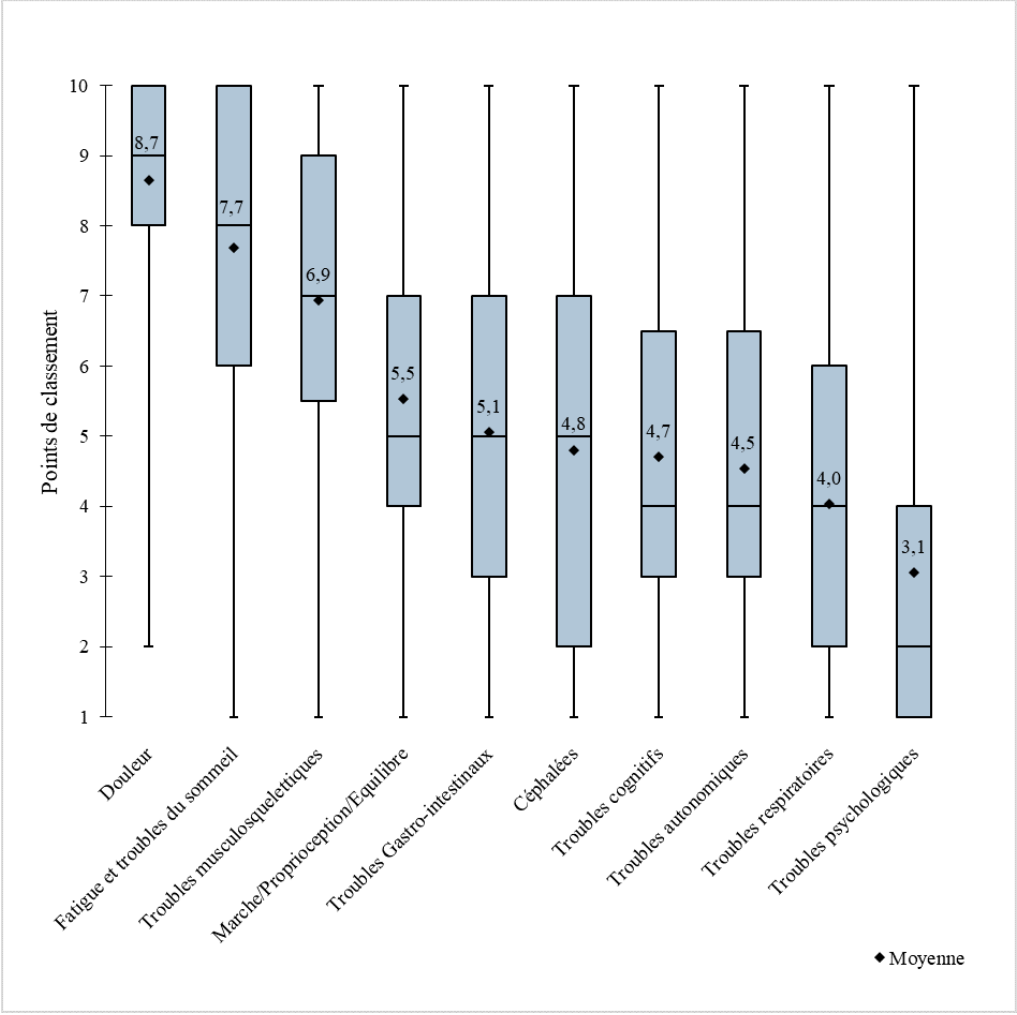

***Figure 15** : Diagramme en boites à moustaches représentant le classement des catégories lors du deuxième tour.*

Troisième tour

Les mêmes répondants que lors du deuxième tour ont été contactés pour classer les quatre catégories retenues. Sur les 107 sujets, 87 réponses complètes (81%) ont été obtenues. Une valeur de 4 était assignée à la catégorie classée comme la plus importante et une valeur de 1 à la catégorie classée comme la moins importante. Le classement est présenté dans la **Figure 16**. En appliquant un test de concordance de Kendall, on obtient un coefficient de concordance W = 0,43 avec $p < 0,001$ ($s=16417$, $\chi^2=113$, $df=3$, $n=87$, $N=4$). Cette valeur est en dessous du seuil fixé (W = 0,7) permettant d'obtenir un consensus.

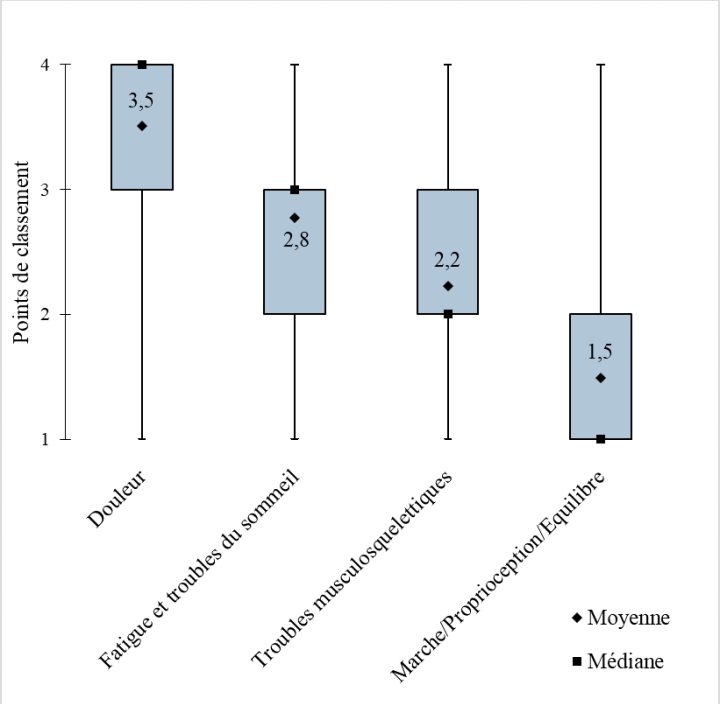

***Figure 16** : Diagramme en boites à moustaches représentant le classement des catégories lors du troisième tour.*

Discussion

L'objectif de cette étude était de déterminer à partir d'un questionnaire envoyé à des patients atteints de SEDh, quels symptômes étaient perçus comme ayant le plus fort impact sur leur bien-être donc quels domaines de santé devaient être évalués selon eux. A notre connaissance il s'agit de la première étude ciblant l'importance des symptômes chez des patients atteints de SEDh en utilisant la technique de Delphi en vue d'établir un consensus.

Les réponses obtenues lors du premier tour sont en accord avec la grande variabilité phénotypique retrouvée dans le SEDh (Castori et al., 2010; De Wandele et al., 2013; Murray et al., 2013; Rombaut et al., 2011b; Tinkle et al., 2017). Une majorité de patients cite la douleur

(88,1%) ainsi que la fatigue et les troubles du sommeil (72,0%) spontanément. Ceci est retrouvé dans les tours suivants où ces deux catégories ainsi que les troubles musculosquelettiques se sont démarqués des autres catégories dans les classements. En revanche le consensus sur les symptômes les plus importants à évaluer selon les patients n'a pas été atteint malgré un troisième tour mené avec uniquement 4 catégories.

Les troubles musculosquelettiques ont été cités spontanément par 39,8% des répondants lors du premier tour. Pourtant la majorité d'entre eux avait été diagnostiqué SEDh qui est une pathologie caractérisée par l'hypermobilité. Les troubles musculosquelettiques étant très souvent rapportés chez ces patients (Castori et al., 2010; Murray et al., 2013; Rombaut et al., 2010b) il est surprenant que moins d'un patient sur deux ne le rapporte spontanément comme important à évaluer.

Les troubles respiratoires sont cités par 22% des répondants, ce qui les positionne juste après les troubles gastro-intestinaux (25%) qui sont largement documentés dans le SEDh. Pourtant les troubles respiratoires ont été assez peu étudiés dans cette pathologie (Reychler et al., 2019) et sont souvent classés avec les symptômes cardio-vasculaires comme troubles cardio-respiratoires (De Wandele et al., 2013; Rombaut et al., 2011b; Tinkle et al., 2017). La présence de symptômes respiratoires rapportés par environ 1/5 des patients atteints de SEDh doit encourager la réalisation d'études sur ce sujet.

Il est intéressant de noter que bien que la littérature rapporte fréquemment une association du SEDh avec différents troubles psychologiques, cette catégorie a été rapportée comme la moins importante à évaluer. Ceci pose la question de l'acceptation des troubles psychologiques par ces patients.

On notera également que le *Bristol Impact of Hypermobility questionnaire* (Palmer et al., 2017), développé pour les patients atteints d'un SHA, cible principalement la douleur, la fatigue et les conséquences de l'hypermobilité. Ces trois éléments correspondant aux catégories qui se démarquent, il serait intéressant de valider l'utilisation de ce questionnaire auprès de patients atteints d'un SEDh.

Conclusion

► La douleur, la fatigue et les troubles du sommeil et les troubles musculosquelettiques semblent être les plus importants à évaluer chez les patients SEDh.

► Il n'y a cependant pas de consensus sur ce classement probablement en raison de la grande variabilité phénotypique observée dans cette maladie.

► Ces données doivent être prises en compte pour l'établissement d'un outil d'évaluation standardisé pour la recherche et pour orienter les soins.

► Les troubles respiratoires sont cités par un patient sur cinq bien qu'ils ne soient que peu décrits dans la littérature.

Étude n°2 : Effets immédiats et après six semaines d'un programme de réadaptation pour des patients atteints d'un SEDh, une étude rétrospective.

Hakimi A, Bergoin C, Mucci P.

Immediate and 6-week after effects of a rehabilitation program for Ehlers–Danlos syndrome hypermobile type patients: A retrospective study.

American Journal of Medical Genetics Part A, 182(10), 2263-71. 2020.

https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61772

(Annexe II)

Introduction

Comme démontré dans **l'Étude n°1**, la douleur et la fatigue font partie des éléments les plus importants à évaluer en plus des troubles musculosquelettiques chez les patients atteints d'un SEDh. Elles sont communes dans le SEDh et peuvent impacter les activités de la vie quotidienne et la qualité de vie. La kinésiophobie est également rapportée dans le SEDh (Celletti et al., 2013a). Un modèle a été proposé afin d'expliquer les liens entre la fatigue, la douleur et la kinésiophobie : des traumatismes répétés mènent à des stratégies de réduction de la douleur et de la kinésiophobie et engendrent une diminution de l'activité physique qui exacerbe la fatigue (Celletti et al., 2013a). Ceci engendre par conséquent une diminution de la qualité de vie des patients atteints de SEDh. L'hypothèse suivante peut être posée : la reprise de l'activité physique, par exemple avec un programme de réadaptation pourrait briser ce cercle vicieux et contribuer à améliorer la qualité de vie.

Étant donné la grande variabilité des symptômes associés au SEDh, une approche multidisciplinaire dans un programme de réadaptation au sein un établissement de santé semble particulièrement approprié. Un tel programme est proposé aux patients atteints d'un SEDh au sein de la Clinique de la Mitterie (voir **Méthodologie générale (p. 68)**). Il permet une évaluation et un traitement complets et spécifiques. Toutefois, les effets d'un tel programme n'ont pas été validés. En effet une seule étude pilote sur la réadaptation pour les patients SEDh a été publiée (Bathen et al., 2013). Bien que des résultats positifs aient été mis en avant, cette étude ne s'est cependant pas intéressée à la fatigue ou à la qualité de vie, elle présentait un nombre de patients assez réduit (n=12) et un suivi limité à 3 mois.

L'objectif de cette étude est d'analyser de manière rétrospective les effets immédiats et après 6 semaines d'un programme de réadaptation en ambulatoire sur la capacité physique fonctionnelle, la kinésiophobie, la fatigue, la douleur et la qualité de vie. L'hypothèse est qu'un programme de réadaptation peut améliorer la capacité physique fonctionnelle ainsi que la qualité de vie en modifiant la perception de différents facteurs comme la douleur, la fatigue et la kinésiophobie.

Matériel et méthode

Participants

L'analyse a été menée sur les dossiers des patients ayant participé à un programme de réadaptation pour les patients SED au sein de la Clinique de la Mitterie (Lomme, France) entre septembre 2018 et juin 2019. Les patients inclus au sein du programme avaient été diagnostiqués SED par des médecins spécialisés avant le programme. Les dossiers étaient exclus si les patients n'avaient pas suivi entièrement le programme de réadaptation, s'ils ont manqué le suivi ou si le diagnostic était différent de SEDh (par exemple SEDv).

Mesures

Afin d'observer les effets du programme de réadaptation, des évaluations ont été menées au début (t0), à la fin (t9) et 6 semaines après la fin du programme (t15). La capacité physique fonctionnelle a été évaluée à l'aide du TM6, la kinésiophobie à l'aide de l'ETK, la fatigue à l'aide de l'IMF, la douleur à l'aide du QCD et la qualité de vie à l'aide du questionnaire SF36. Les outils de mesure sont décrits plus en détail dans la partie **Méthodologie générale (p. 69)**.

Les changements entre les trois évaluations ont été testés statistiquement à l'aide d'analyses de variance à une voie à mesure répétée, puis de tests post-hoc de Bonferroni. En cas d'anomalie de la distribution, les équivalents non-paramétriques de ces tests ont été menés.

Résultats principaux

Sur 29 patients ayant suivi le programme de réadaptation durant la période étudiée, 3 n'ont pas terminé le programme, 4 ne se sont pas présentés au suivi et un patient a été exclu parce qu'il présentait une forme vasculaire de SED. Ce sont donc 21 patients qui ont pu être inclus (20 femmes, 1 homme) avec un âge moyen de 45 ± 13 ans (21 à 69 ans) et un indice de masse corporel moyen de 29 ± 6 $kg.m^{-2}$. Sur ces 21 patients, une partie des évaluations était incomplète : 5 patients pour le TM6, 3 patients pour l'IMF et l'ETK et 3 patients pour le SF36. Seules les données complètes sont présentées ci-après.

Les principaux résultats (**Figure 17**) sont une amélioration significative ($p = 0,001$) de la distance parcourue lors du TM6 qui est maintenue 6 semaines après la fin du programme, une amélioration significative du score de l'ETK ($p = 0,033$), une amélioration significative du sous-score « *Réduction des activités* » de l'IMF ($p = 0,01$) et une amélioration significative du sous-score « vitalité » du SF36 ($p = 0,001$). Une absence de changements pour la douleur entre le début et la fin du programme (douleur en général de 5,9 ± 1,2 à 6,1 ± 1,6) a également été observée.

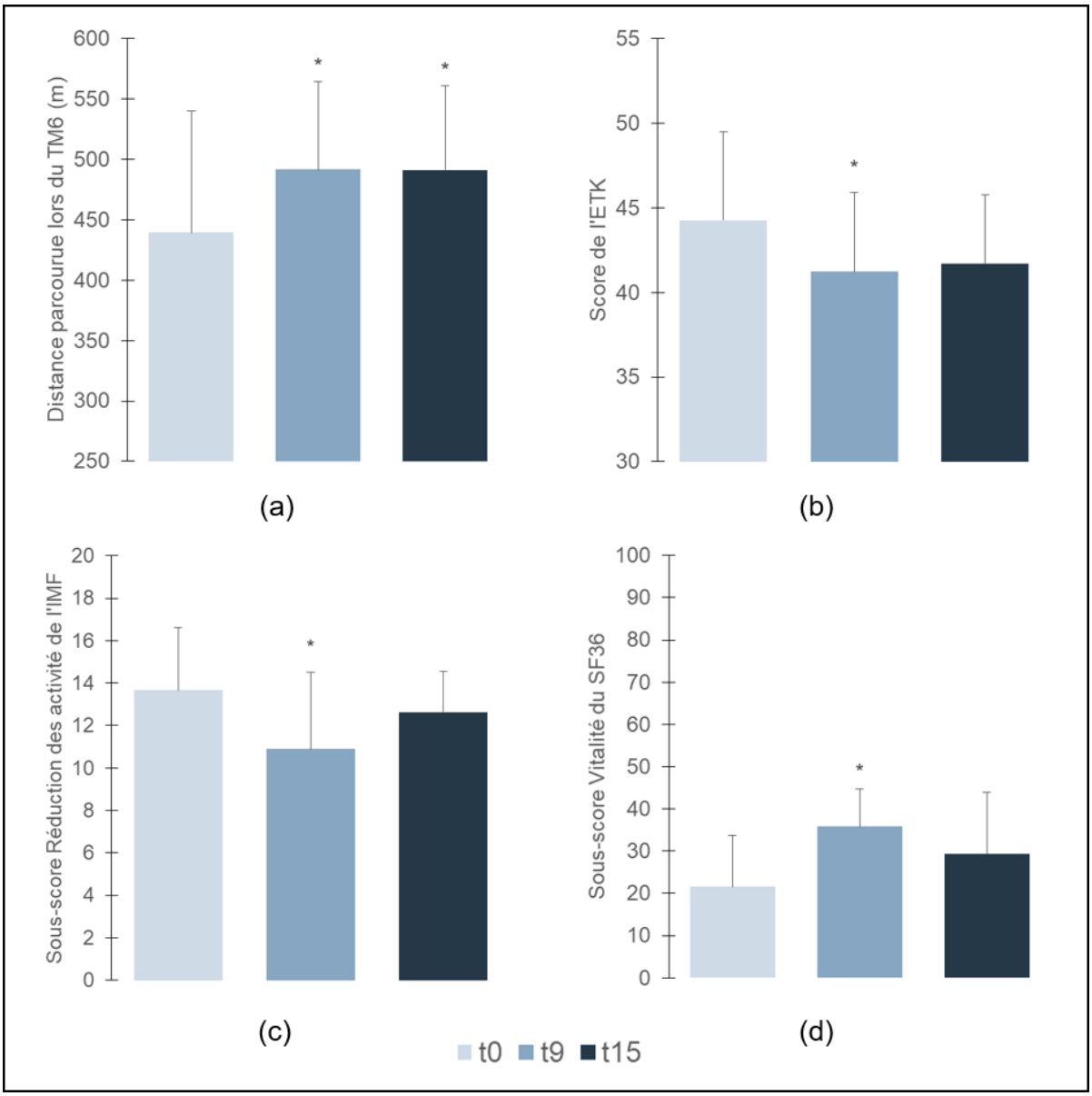

Figure 17 *: Données au début du programme (t0), à la fin du programme (t9) et 6 semaines après la fin du programme (t15) pour (a) la distance parcourue lors du TM6, (b) le score de l'ETK, (c) le sous-score Réduction des activités de l'IMF et (d) le sous-score vitalité du SF36.*
** différence significative (p < 0,05) avec t0.*

Discussion

On observe donc des améliorations significatives de la capacité physique fonctionnelle, de la kinésiophobie, de l'impact de la fatigue sur les activités et d'une partie de la qualité de vie entre le début et la fin du programme en faveur d'un bénéfice apporté par le programme de réadaptation. En revanche, en dehors de l'amélioration de la distance parcourue lors du TM6, les bénéfices ne sont pas maintenus à 6 semaines et la douleur n'évolue pas entre le début et la fin du programme.

La diminution conjointe de la kinésiophobie et de l'impact de la fatigue sur les activités nous permet de supposer, en se basant sur le modèle proposé par Celletti et al. (2013a), que la pratique de l'activité physique lors du programme de réadaptation mène à des changements dans les stratégies de réduction de la douleur et encourage les patients à pratiquer plus d'activité (**Figure 18**). Ces changements pourraient expliquer le maintien des bénéfices concernant la distance parcourue lors du TM6, six semaines après la fin du programme.

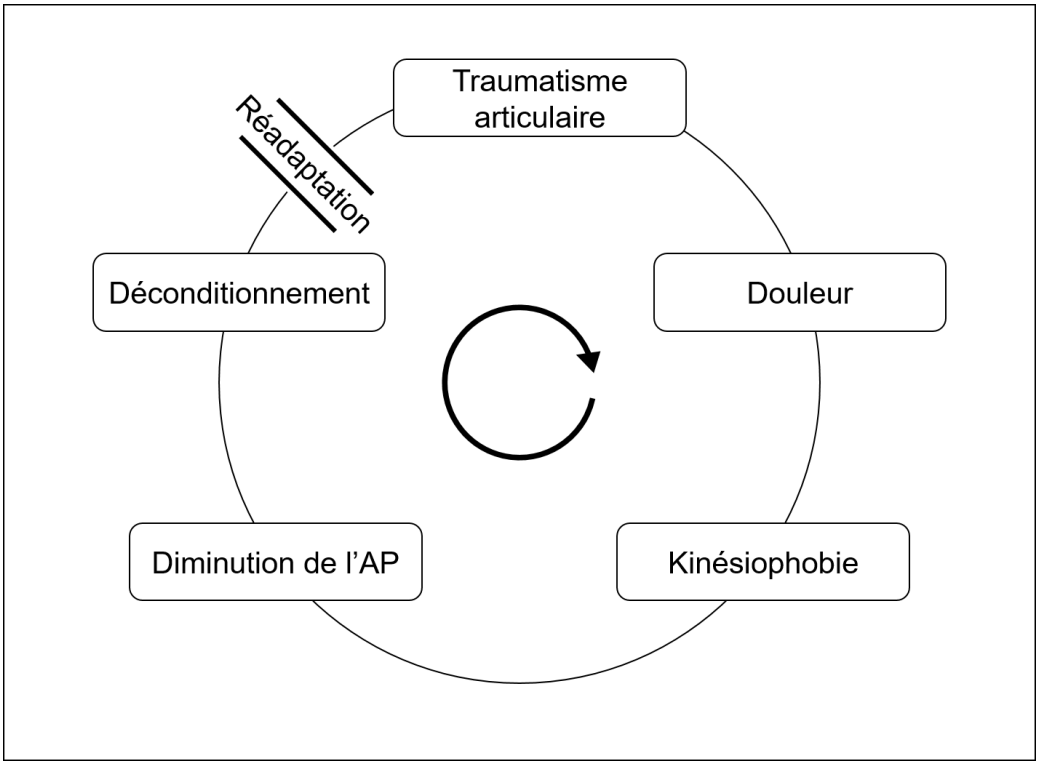

***Figure 18** : Intérêt de la réadaptation dans le cercle vicieux retrouvé dans le SEDh.*
Abréviation : AP, activité physique.

L'absence d'évolution de la douleur pourrait s'expliquer par la philosophie utilisée pour le programme qui consistait à apprendre à « vivre avec le SEDh ». La douleur restant présente pour la plupart des patients, l'objectif était d'apprendre à faire plus de choses dans une même

condition douloureuse. Dans la mesure où les patients présentent un niveau d'activité supérieur avec un niveau douloureux identique, cet objectif peut être considéré comme atteint.

L'augmentation de la pratique des activités physiques lors du programme aurait pu conduire à une augmentation de la fatigue en fin de programme. Cependant, l'absence d'évolution des autres sous-échelles de l'IMF en dehors de l'impact de la fatigue sur les activités nous permet de penser que les patients restent aussi fatigués qu'en début de programme mais que leur perception de la fatigue a évoluée.

La disparition de la plupart des améliorations six semaines après la fin du programme pose la question du suivi des patients après le programme. Bien que ces derniers aient bénéficié de nombreux conseils sur la poursuite de l'activité physique ou sur des modifications de leurs habitudes de vie, ceci ne semble pas suffisant pour maintenir des bénéfices. Un entretien basé sur la poursuite des stratégies mises en place lors du programme pourrait être envisagé lors du suivi.

Cette étude présente quelques limitations. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective qui présentait des données manquantes pour certains patients. Ensuite par l'absence de groupe contrôle pour la comparaison. Et enfin par son suivi limité à 6 semaines après la fin du stage. Ces données issues d'une analyse rétrospective doivent être validées par une étude prospective avec une condition contrôle et un suivi plus long du maintien des effets.

Conclusion

- ► Le programme de réadaptation améliore la capacité physique fonctionnelle, diminue la kinésiophobie, diminue l'impact de la fatigue sur les activités et améliore une partie de la qualité de vie (vitalité).
- ► Seule l'amélioration de la capacité physique fonctionnelle est maintenue au suivi à 6 semaines.
- ► La douleur n'évolue pas entre le début et la fin du programme, les patients font donc plus d'activité pour un même niveau de douleur.
- ► Ces résultats sont à valider par une étude prospective.

Étude n°3 : Effets immédiats et après six mois d'un programme de réadaptation pour des patients atteints d'un SEDh, une étude prospective avec une période contrôle.

Hakimi A, Bergoin C, De Jesus A, Hoorelbeke A, Ramon P, Florea O, Fabre C, Mucci P.

Immediate effects and 6-months follow-up of a rehabilitation program for patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: a prospective and controlled study.

En cours de soumission.

(Annexe III)

Introduction

L'analyse rétrospective (**Étude n°2**) a permis une première évaluation des effets du programme de réadaptation pour les patients atteints d'un SEDh. Bien que ces résultats fussent encourageants, cette étude présentait certaines limites. Tout d'abord, de par son modèle rétrospectif, seules les données présentes dans les dossiers ont pu être relevées et certaines données étaient manquantes ce qui a conduit à ne traiter que les évaluations complètes. Ensuite cette étude ne comprenait pas de condition contrôle et ne permettait donc pas d'exclure une amélioration autonome des paramètres mesurés. Enfin le suivi était limité à 6 semaines ce qui ne permettait pas de conclure à un maintien des effets à moyen terme.

C'est pour toutes ces raisons qu'une nouvelle étude, cette fois-ci prospective, avec une condition contrôle et un suivi plus long a été mise en place. Cette nouvelle étude a également été l'occasion d'introduire des mesures supplémentaires correspondant aux symptômes décrits dans la littérature et à ceux ressortant de **l'Étude n°1** telles que des mesures de l'équilibre, des symptômes de l'anxiété et de la dépression et des symptômes de l'hyperventilation.

Matériel et méthode

Participants

Les participants ont été recrutés au sein de la Clinique de la Mitterie entre Septembre 2020 et Mai 2021. Tous les patients ont été diagnostiqués SEDh par des médecins spécialistes de la maladie et un examen physique a été mené lors de l'inclusion pour vérifier la correspondance aux critères diagnostiques de 2017 (Malfait et al., 2017). Les critères d'exclusion sont ceux du programme de réadaptation (contre-indication à la pratique de l'activité physique ou score au questionnaire de Beck $\geq$ 20). Tous les participants étaient volontaires et ont donné leur consentement écrit et éclairé. Cette étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes Ile de France IV (2019/71).

Mesures

L'inclusion et la première évaluation ont été menées neuf semaines avant le début du programme de réadaptation (CTRL). Aucun changement de traitement n'a été demandé aux patients durant cette période utilisée comme période contrôle. Les patients ont à nouveau été évalués au début du programme (PRE), à la fin du programme (POST), six semaines après la fin du programme (6S) et six mois après la fin du programme (6M) (**Figure 19**).

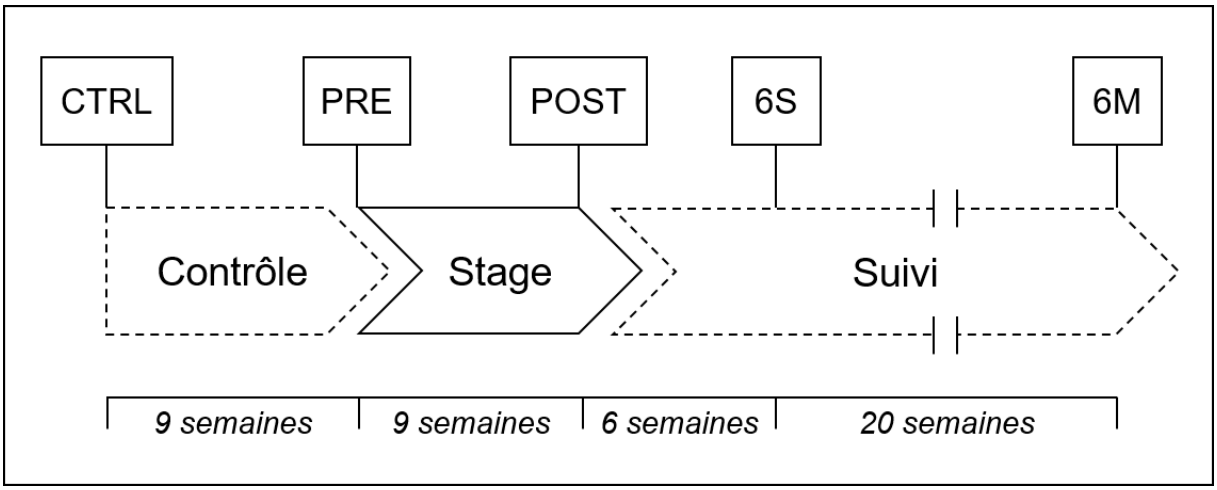

***Figure 19** : Déroulement de l'Étude n°3.*
Abréviations : 6M, évaluation 6 mois après le programme de réadaptation ; 6S, évaluation 6 semaines après le programme de réadaptation ; CTRL, évaluation 9 semaines avant le début du programme de réadaptation ; PRE, évaluation au début du programme de réadaptation ; POST, évaluation à la fin du programme de réadaptation.

Les outils de mesures sont décrits plus en détail dans la partie **Méthodologie générale (p. 69)**. La capacité physique fonctionnelle a été évaluée à l'aide du TM6, l'équilibre par un test stabilométrique sur Huber 360® Evolution (LPG systems, France), la kinésiophobie à l'aide de l'ETK, la fatigue à l'aide de l'IMF, la douleur à l'aide du QCD, la qualité de vie à l'aide du questionnaire SF36, l'anxiété et la dépression à l'aide de l'HAD et enfin les symptômes liés à l'hyperventilation à l'aide du questionnaire de Nijmegen.

Les changements au cours du temps ont été évalués avec une analyse de variance à une voie à mesures répétées. Deux analyses ont été menées, la première pour évaluer les effets de la période contrôle et du programme sur les évaluations CTRL, PRE et POST, la seconde pour évaluer le maintien des effets du programme sur les évaluations PRE, POST, 6S et 6M.

Résultats principaux

Sur les 25 patients inclus (**Figure 20**), trois ont interrompu leur programme pour des raisons de santé indépendantes de la réadaptation (diagnostic de cancer et troubles vasculaires). Vingt-deux patients ont donc complété le programme (21 femmes, 1 homme) avec un âge moyen de 44 ± 11 ans, un IMC moyen de 28 ± 6 $kg.m^{-2}$ et un score de Beighton moyen de 4,6 ± 1,4. Les mesures à l'inclusion montrent un score de Nijmegen > 23 chez 20 patients (91%) suggérant la présence d'une hyperventilation. Concernant les scores de l'échelle HAD, 17 patients présentent des scores suggestifs d'une symptomatologie anxieuse (incertaine n=7, certaine n=10) et 13 patients d'une symptomatologie dépressive (incertaine n=8, certaine n=5).

Après le programme, trois patients ne sont pas venus aux évaluations à 6S ni à 6M. Les données utilisées pour évaluer le maintien des effets du programme (seconde analyse statistique) sont celles des 19 patients restants.

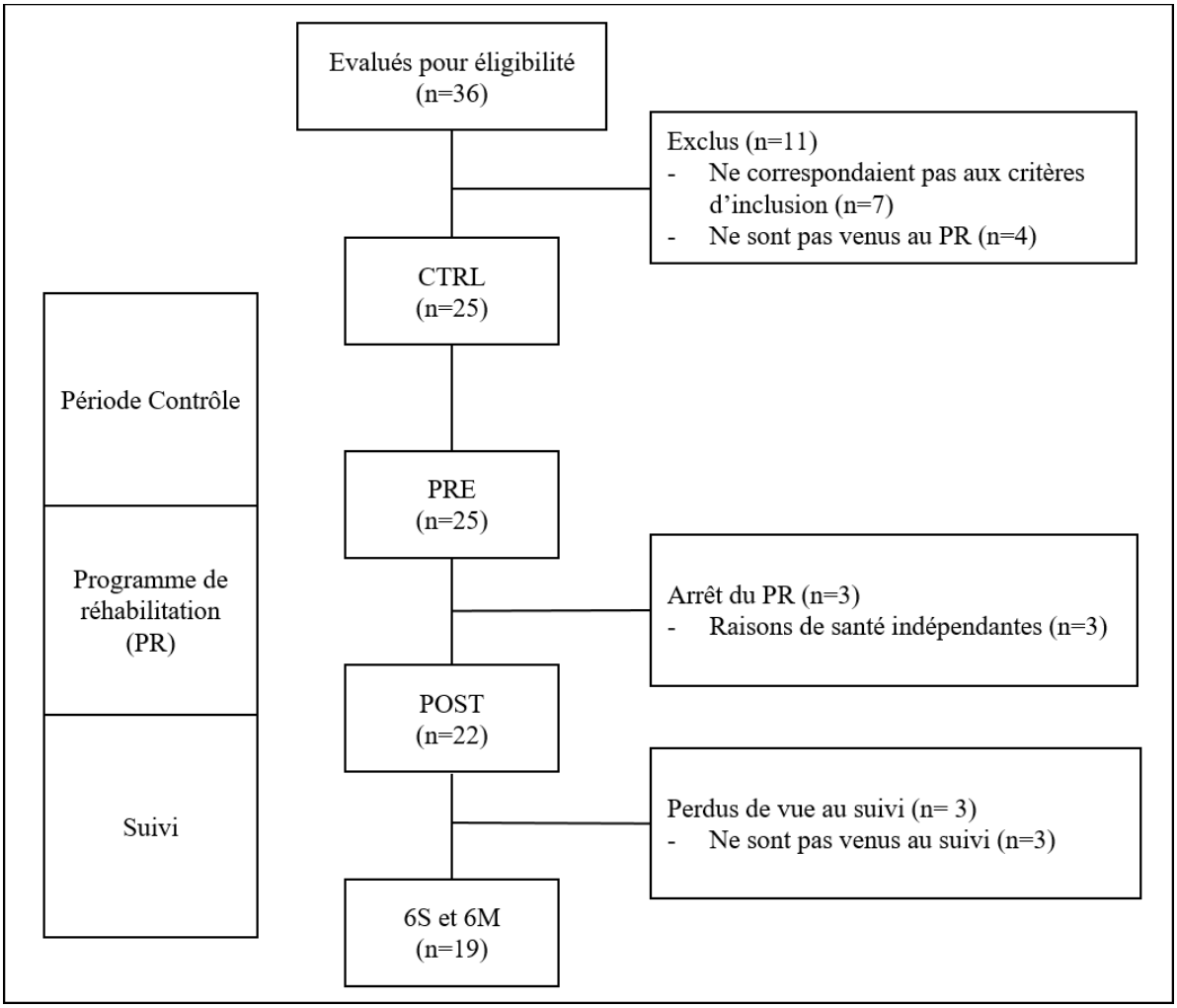

***Figure 20** : Diagramme de flux de l'Étude n°3.*

Comparaison de la période contrôle et du programme de réadaptation (Tableau 8)

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre CTRL et PRE pour l'ensemble des données analysées ce qui signifie qu'aucun changement significatif n'a eu lieu pendant la période contrôle.

On retrouve une amélioration significative entre PRE et POST pour la distance parcourue lors du TM6, le score total et la fatigue physique de l'IMF, la santé en général du SF36 et la tétanie périphérique du questionnaire de Nijmegen.

On retrouve également des améliorations significatives entre CTRL et POST pour une majorité des variables (voir **Tableau 8** pour plus de détails).

***Tableau 8** : Mesures lors des évaluations CTRL, PRE et POST (n = 22).*

Domaine	Variable	CTRL	PRE	POST
Capacité fonctionnelle à l'exercice (TM6)	**Distance (m)**	433 ± 139	459 ± 107	**501 ± 123*†**
Équilibre (Huber 360)	S-YO (mm²)	550 ± 539	538 ± 467	397 ± 278
	L-YO (mm)	752 ± 270	742 ± 234	731 ± 205
	S-YF (mm²)	1990 ± 1765	2030 ± 1895	1453 ± 1361
	L-YF (mm)	1403 ± 545	1533 ± 572	1409 ± 568
Kinésiophobie (ETK)	**Score total**	38,3 ± 7,0	37,6 ± 6,7	**35,3 ± 5,8***
Fatigue (IMF)	**Fatigue générale**	17,5 ± 2,4	16,5 ± 2,8	**15,1 ± 3,4***
	Fatigue physique	14,7 ± 3,1	14,9 ± 2,8	**12,9 ± 4,0*†**
	Fatigue mentale	13,9 ± 3,9	13,9 ± 4,3	13,4 ± 4,3
	Réduction des activités	13,4 ± 3,6	12,9 ± 3,3	**10,9 ± 3,6***
	Réduction de la motivation	9,5 ± 3,3	9,1 ± 2,7	**7,9 ± 2,9***
	Score total	69,0 ± 9,4	67,2 ± 9,0	**60,1 ± 12,7***††**
Douleur (QCD)	Douleur la plus intense	7,7 ± 1,6	7,4 ± 1,8	7,4 ± 1,9
	Douleur la plus faible	3,1 ± 2,0	2,8 ± 1,8	2,3 ± 1,7
	Douleur en général	5,5 ± 1,7	5,1 ± 1,7	**4,5 ± 1,9****
	Douleur en ce moment	5,3 ± 2,3	4,8 ± 1,9	4,6 ± 2,0
	Interférences	5,0 ± 1,9	5,0 ± 2,1	4,5 ± 2,4
Hyperventilation (Nijmegen)	Dyspnée	9,4 ± 3,6	9,4 ± 3,1	8,3 ± 2,9
	Tétanie centrale	9,9 ± 3,1	9,7 ± 3,3	9,5 ± 3,8
	Tétanie périphérique	8,7 ± 3,4	8,6 ± 3,5	**7,5 ± 3,9*†**
	Tension	8,2 ± 2,6	8,0 ± 2,4	7,3 ± 2,5
	Score total	36,2 ± 7,9	35,6 ± 7,7	32,6 ± 9,5

Domaine	Variable	CTRL	PRE	POST
Qualité de vie (SF36)	**Fonctionnement physique**	38,6 ± 21,9	40,2 ± 22,0	**51,1 ± 22,1***
	LDEP	10,2 ± 19,9	17,0 ± 26,0	21,6 ± 31,1
	LDEE	59,1 ± 42,3	53,0 ± 44,4	74,2 ± 43,6
	Vitalité	22,0 ± 13,9	25,9 ± 15,6	**34,9 ± 18,4***
	Bien-être émotionnel	56,7 ± 21,5	57,8 ± 24,5	**66,5 ± 20,4***
	Fonctionnement social	39,2 ± 18,6	43,8 ± 21,0	50,1 ± 24,0
	Douleur	34,8 ± 17,4	33,0 ± 19,3	36,5 ± 20,8
	Santé en général	39,3 ± 11,3	38,9 ± 13,4	**47,3 ± 15,0**††
	Changements dans la santé	37,5 ± 24,1	38,6 ± 27,5	**60,2 ± 29,5***
	SRP	27,7 ± 7,9	28,7 ± 8,0	30,5 ± 9,6
	SRM	41,6 ± 10,2	41,8 ± 12,5	**47,2 ± 12,7***
Anxiété et dépression (HAD)	Anxiété	9,5 ± 4,2	9,2 ± 4,2	8,5 ± 3,5
	Dépression	7,8 ± 4,6	7,6 ± 4,4	6,6 ± 3,4

Les valeurs sont présentées sous la forme moyenne ± écart-type.
Abréviations: CTRL, mesures 9 semaines avant le début du programme de réadaptation ; ETK, échelle de Tampa pour la kinésiophobie ; HAD, échelle hospitalière d'anxiété et dépression ; IMF, inventaire multidimensionnel de la fatigue ; LDEE, limitations dues à l'état émotionnel ; LDEP, limitations dues à l'état physique ; L-YF/YO, longueur parcourue par le centre pression les yeux fermés/ouverts ; POST, mesures à la fin du programme de réadaptation ; PRE, mesures au début du programme de réadaptation ; QCD, questionnaire concis pour la douleur ; SF36, questionnaire SF36 ; SRM, score résumé mental ; SRP, score résumé physique ; S-YF/YO, surface parcourue par le centre de gravité les yeux fermés/ouverts ; TM6, test de marche de 6 minutes.
*Différence significative avec CTRL (test post-hoc) : * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$*
Différence significative avec PRE (test post-hoc) : † $p < 0,05$; †† $p < 0,05$.

Analyse du maintien des effets post-réadaptation à 6 semaines et à 6 mois (Tableau 9)

Lors de l'analyse des résultats des 19 patients ayant complété leur suivi, on retrouve une amélioration significative entre PRE et POST pour la distance parcourue lors du TM6, l'équilibre les yeux fermés (surface), le score total de l'IMF les scores fonctionnement physique, limitations dues aux problèmes émotionnels, changement de santé du SF36 ainsi que le score résumé mental. Ces améliorations étaient maintenues à 6 semaines pour l'équilibre les yeux fermés (surface), le score total de l'IMF et les scores du SF36. À 6 mois, seuls la distance parcourue lors du TM6 et le score fonctionnement physique du SF36 étaient significativement différents de PRE.

D'autres variables n'ont pas montré de différences significatives entre PRE et POST mais une amélioration significative entre PRE et 6S. C'est le cas de l'équilibre les yeux fermés (longueur), les fatigues physiques et mentales de l'IMF, la douleur en général du QCD, les scores vitalité, bien-être émotionnel, fonctionnement social et santé en général du SF36, la dépression selon l'échelle HAD et la dyspnée et le score total du questionnaire de Nijmegen. De la même manière aucune différence entre PRE et POST mais une différence entre PRE et 6M a été retrouvée pour le score de l'ETK, la dépression de l'échelle HAD et la dyspnée et le score total du questionnaire de Nijmegen (voir **Tableau 9** pour plus de détails).

Tableau 9 : *Mesures lors des évaluations PRE, POST, 6S et 6M (n = 19).*

Domaine	Variable	PRE	POST	6S	6M
Capacité fonctionnelle à l'exercice (TM6)	**Distance (m)**	450 ± 110	**507 ± 120***	493 ± 128	**501 ± 117***
Équilibre (Huber 360)	S-YO (mm^2)	563 ± 488	385 ± 259	427 ± 419	489 ± 558
	L-YO (mm)	763 ± 246	733 ± 212	**630 ± 173†**	691 ± 222
	S-YF (mm^2)	2224 ± 1966	**1458 ± 1420***	**1058 ± 1015***	1693 ± 1626
	L-YF (mm)	1603 ± 581	1449 ± 599	**1174 ± 487***	1406 ± 558
Kinésiophobie (ETK)	**Score total**	38,6 ± 6,2	36,2 ± 5,5	36,7 ± 6,2	**34,3 ± 7,1***
Fatigue (IMF)	Fatigue générale	16,5 ± 2,5	15,1 ± 3,2	14,6 ± 3,1	15,4 ± 3,5
	Fatigue physique	14,8 ± 2,8	12,8 ± 3,8	**11,9 ± 2,7****	13,0 ± 2,5
	Fatigue mentale	14,7 ± 3,5	13,8 ± 4,2	**13,1 ± 3,9***	13,9 ± 4,5
	Réduction des activités	13,1 ± 3,4	11,1 ± 3,8	11,0 ± 3,2	11,0 ± 3,4
	Réduction de la motivation	9,4 ± 2,5	8,0 ± 2,9	7,9 ± 2,7	8,7 ± 3,5
	Score total	68,5 ± 8,0	**60,8 ± 12,3***	**58,6 ± 11,4****	62,1 ± 13,6
Douleur (QCD)	Douleur la plus intense	7,5 ± 1,6	7,3 ± 2,1	6,8 ± 2,0	7,3 ± 2,1
	Douleur la plus faible	2,8 ± 1,8	2,3 ± 1,8	2,1 ± 1,6	2,1 ± 1,6
	Douleur en général	5,1 ± 1,7	4,4 ± 2,0	**3,8 ± 1,7*****	4,5 ± 1,9
	Douleur en ce moment	4,8 ± 1,9	4,6 ± 2,1	4,7 ± 2,2	4,2 ± 1,9
	Interférences	5,2 ± 2,3	4,4 ± 2,5	3,8 ± 2,3	4,2 ± 2,3
Hyperventilation (Nijmegen)	**Dyspnée**	8,9 ± 2,8	8,2 ± 3,0	**6,5 ± 2,4***	**6,7 ± 2,4***
	Tétanie centrale	9,3 ± 3,4	9,3 ± 4,0	8,5 ± 3,9	9,2 ± 4,3
	Tétanie périphérique	8,7 ± 3,5	7,5 ± 4,0	7,1 ± 4,3	7,3 ± 4,8
	Tension	8,1 ± 2,6	7,4 ± 2,5	7,1 ± 3,1	7,2 ± 3,2
	Score total	35,1 ± 8,0	32,4 ± 10,1	**29,2 ± 10,6****	**30,4 ± 10,2***

Domaine	Variable	PRE	POST	6S	6M
Qualité de vie (SF36)	**Fonctionnement physique**	38,9 ± 23,5	**51,8 ± 21,8***	**51,8 ± 23,5***	**52,6 ± 22,7***
	LDEP	19,7 ± 27,1	21,1 ± 30,3	46,1 ± 44,3	27,6 ± 31,1
	LDEE	45,6 ± 43,3	**70,2 ± 45,7***	**77,2 ± 38,6****	63,1 ± 39,9
	Vitalité	24,7 ± 15,6	36,3 ± 17,0	**38,9 ± 18,1***	35,3 ± 18,2
	Bien-être émotionnel	56,6 ± 23,9	65,1 ± 21,2	**66,1 ± 19,3***	62,9 ± 21,9
	Fonctionnement social	42,8 ± 22,2	52,1 ± 22,0	**59,2 ± 22,8***	54,6 ± 24,0
	Douleur	34,6 ± 20,3	38,2 ± 21,9	44,2 ± 19,8	45,0 ± 19,3
	Santé en général	38,9 ± 12,9	46,1 ± 13,9	**48,4 ± 14,0***	45,8 ± 16,2
	Changements dans la santé	38,2 ± 24,1	**63,2 ± 25,5****	**60,5 ± 28,0****	52,6 ± 23,4
	SRP	29,5 ± 8,3	31,0 ± 9,8	34,2 ± 10,7	33,4 ± 8,7
	SRM	40,2 ± 12,3	**46,5 ± 13,4***	**47,7 ± 11,6****	44,9 ± 11,1
Anxiété et dépression (HAD)	Anxiété	9,7 ± 3,9	9,0 ± 3,2	8,8 ± 3,9	9,1 ± 4,0
	Dépression	7,6 ± 4,2	6,4 ± 3,6	**5,8 ± 3,9***	**5,9 ± 4,8***

Les valeurs sont présentées sous la forme moyenne ± écart-type.
Abréviations: 6S, mesures 6 semaines après la fin du programme de réadaptation ; 6M, mesures 6 mois après la fin du programme de réadaptation ; ETK, échelle de Tampa pour la kinésiophobie ; HAD, échelle hospitalière d'anxiété et dépression ; IMF, inventaire multidimensionnel de la fatigue ; LDEE, limitations dues à l'état émotionnel ; LDEP, limitations dues à l'état physique ; L-YF/YO, longueur parcourue par le centre pression les yeux fermés/ouverts ; POST, mesures à la fin du programme de réadaptation ; PRE, mesures au début du programme de réadaptation ; QCD, questionnaire concis pour la douleur ; SF36, questionnaire SF36 ; SRM, score résumé mental ; SRP, score résumé physique ; S-YF/YO, surface parcourue par le centre de gravité les yeux fermés/ouverts ; TM6, test de marche de 6 minutes.
*Différence significative avec PRE (test post-hoc): * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$*
Différence significative avec POST (test post-hoc): † $p < 0,05$.

Discussion

Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer les effets d'un programme de réadaptation pour les patients atteints d'un SEDh et de mesurer le maintien des effets à 6 semaines et à 6 mois après le programme.

Les principaux résultats montrent une absence de changement durant la période contrôle et une amélioration significative de la capacité physique fonctionnelle, de la fatigue, de la qualité de vie et de l'hyperventilation immédiatement après le programme. Ces données supportent l'efficacité d'un programme de réadaptation en comparaison avec une période contrôle sur des domaines mentaux et physiques variés. Au suivi à six semaines, plusieurs paramètres étaient maintenus (mentaux et physiques) mais le nombre de différences significatives est réduit à 6 mois ce qui suggère un maintien modéré des effets du programme à moyen terme.

Un des objectifs du programme était le retour à un niveau plus élevé de capacité physique fonctionnelle chez des patients qui sont souvent déconditionnés en raison de la kinésiophobie par crainte de la blessure (Buryk-Iggers et al., 2022; Celletti et al., 2013a). La réintroduction de l'activité physique dans un environnement contrôlé avec des professionnels familiers de la pathologie leur montre qu'il est possible de pratiquer de l'activité physique en ayant un SEDh et améliore la capacité physique comme démontré par l'augmentation de la distance parcourue lors du TM6.

Nous aurions pu observer une augmentation de la fatigue à la fin du programme de réadaptation en lien avec l'augmentation de l'activité physique mais ce sont des améliorations significatives des scores physique et total de l'IMF qui ont été retrouvées. Le déconditionnement physique a été évoqué comme une cause potentielle de la fatigue dans le SEDh (Hakim et al., 2017a), il est possible que les effets bénéfiques du reconditionnement physique soient supérieurs à la fatigue induite par l'activité physique.

L'amélioration d'un indicateur global tel que le sous-score santé en général du SF36, est très positive dans une pathologie où un tiers des patients présente entre 15 et 25 symptômes (Murray et al., 2013) et pour laquelle un traitement global ou holistique est recommandé (Tinkle et al., 2017). Il est également important de noter qu'au-delà des résultats significatifs on observe une tendance à l'amélioration pour l'ensemble des variables mesurées.

Bien qu'absente des manifestations respiratoire communément décrites (Bascom et al., 2021a; Chohan et al., 2021), des arguments en faveur de l'hyperventilation ont été retrouvés chez 91% des patients de cette étude. Les techniques respiratoires apprises durant le programme étaient

centrées sur le contrôle de la ventilation et l'identification précoce des anomalies ventilatoires comme l'hyperventilation. Elles peuvent expliquer en partie l'amélioration du sous-score tétanie périphérique du questionnaire de Nijmegen. D'autres études sont nécessaires pour évaluer la présence de l'hyperventilation dans le SEDh en particuliers avec des tests cliniques.

Concernant l'analyse du maintien des effets post-réadaptation, nous avons retrouvé des résultats légèrement différents entre PRE et POST que ceux retrouvés lors de la première analyse. Cependant, les mêmes dimensions ont été améliorées, à savoir, la capacité physique fonctionnelle, la fatigue et la qualité de vie. La plupart de ces résultats sont maintenus à 6 semaines, et pour plusieurs variables des différences significatives apparaissent uniquement à 6 semaines. Ceci peut être considéré comme une amélioration post-réadaptation. Il est possible que les effets du programme ne soient complètement perçus qu'à la suite d'une période de récupération et du retour à la vie courante.

Un certain maintien des bénéfices à 6 mois est indiqué par les différences significatives pour la capacité physique fonctionnelle, la kinésiophobie et le sous score fonctionnement physique du SF36. Cependant le nombre de différences significatives entre 6M et PRE est réduit en comparaison à celui entre 6S et PRE. Ceci soulève la question du suivi post-réadaptation, comme évoqué à la suite de l'étude rétrospective. Bien que plusieurs stratégies de maintien des bénéfices aient été développées durant le programme (dont certaines recommandées pour des programmes d'auto-management (Bennett et al., 2021)), cela semble insuffisant. L'implémentation d'un programme post-réadaptation avec des interventions hebdomadaires pourrait être une solution à ce problème. Ce type de programme a été évalué dans la réadaptation pulmonaire et semble efficace si le patient est adhérent (Butler et al., 2020; Jenkins et al., 2018). D'autres études sont nécessaires pour évaluer les effets d'un programme post-réadaptation pour les patients atteints d'un SEDh.

Une des limites de cette étude pourrait être le nombre de sujets juste inférieur à la taille d'échantillon calculée (n=22 contre n=24). Cette étude a été retardée en raison de la pandémie de COVID et il n'a pas été possible de rallonger le recrutement. Malgré cela, des différences significatives ont été retrouvées pour le critère de jugement principal (distance parcourue lors du TM6) qui avait été utilisé pour le calcul de la taille d'échantillon, suggérant que le nombre de patients inclus était suffisant. Le modèle d'étude avec une période contrôle présente l'avantage d'offrir un traitement à l'ensemble des sujets. Sachant que le nombre d'options thérapeutiques pour ces patients est limité, ce modèle représentait la solution la plus éthique.

De plus chaque sujet est son propre contrôle ce qui limite la variabilité intergroupe, en particuliers dans une population ou la variabilité phénotypique est très importante.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude évaluant les effets d'un programme de réadaptation pour les patients atteints d'un SEDh (selon les critères de 2017) avec une comparaison à une condition contrôle et avec un suivi. Étant donné le peu de propositions thérapeutiques, il était important de démontrer que la réadaptation pouvait être efficace pour ces patients. De plus, les résultats obtenus montrent une amélioration multidimensionnelle comprenant des domaines de symptômes très courants et invalidants comme la fatigue. Ceci doit encourager d'autres institutions à développer des programmes de réadaptation pour les patients atteints d'un SEDh.

Conclusion

- ► Un programme de réadaptation pour les patients atteints d'un SEDh améliore significativement la capacité physique fonctionnelle, la fatigue, la qualité de vie et l'hyperventilation.
- ► De nombreux effets sont maintenus ou apparaissent au suivi à 6 semaines, mais moins lors du suivi à 6 mois.
- ► Ces résultats montrent la valeur d'une prise en charge multidisciplinaire basée sur l'activité physique et associée à des ateliers de bien être émotionnel et d'éducation pour les patients atteints d'un SEDh.
- ► Ils soulignent également la nécessité de proposer un meilleur suivi post-réadaptation.

Étude n°4 : Étude des contraintes mécaniques ventilatoires à l'exercice dans le SEDh.

Hakimi A, Bergoin C, Mucci P.

Evidence of ventilatory constraints during exercise in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome.

European Journal of Applied Physiology. 2022.

https://doi.org/10.1007/s00421-022-05017-y

(Annexe IV)

Introduction

Des difficultés respiratoires et une dyspnée à l'effort sont fréquemment rapportées dans le SEDh (Bascom et al., 2021a; Castori et al., 2010; Chohan et al., 2021; Hamonet et al., 2016; Morgan et al., 2007), mais peu d'études ont été menées sur la fonction respiratoire chez ces patients (Reychler et al., 2019).

Certaines études ont rapporté une fonction pulmonaire préservée (Reychler et al., 2019) tandis que d'autres ont montré des volumes pulmonaires augmentés (Morgan et al., 2007), des insuffisances respiratoires restrictives ou mixtes (Castori et al., 2010), des anomalies de la diffusion pulmonaire (Ayres et al., 1985; Morgan et al., 2007) ou un déficit de force des muscles inspiratoires (Reychler et al., 2019). Des déformations de la cage thoracique et des anomalies de la compliance des poumons ou de la cage thoracique ont également été décrites (Ayres et al., 1985; Morgan et al., 2007). Ces dernières atteintes pourraient être à l'origine de contraintes mécaniques ventilatoires à l'exercice menant à la dyspnée (Neder et al., 2019).

Dans le cas d'une augmentation de la compliance pulmonaire (due aux anomalies de collagène ou de MEC, comme retrouvée dans le SEDh), l'énergie stockée en fin d'inspiration pourrait être diminuée et mener à une intervention précoce des muscles expiratoires et à une difficulté à assurer une expiration suffisante. Dans ce cas, l'augmentation de volume courant consécutive à l'augmentation de la demande métabolique se traduit par une augmentation temporaire du VPFE au-delà de sa valeur de repos et par une diminution de la capacité inspiratoire (hyperinflation dynamique) (Langer et al., 2014). Des anomalies comme la tendance au collapsus des voies aériennes décrite par Morgan et al. (2007), pourraient également engendrer une limitation du débit expiratoire.

Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que des contraintes mécaniques ventilatoires telles qu'une hyperinflation dynamique ou une limitation du débit expiratoire (LDE) peuvent exister chez les patients atteints d'un SEDh et pourraient contribuer à la dyspnée à l'effort et à l'intolérance à l'exercice.

L'objectif de cette étude est d'explorer les contraintes mécaniques ventilatoires à l'exercice et d'analyser les réponses des courbes débit-volume à deux intensités d'exercice afin de déterminer la présence d'une hyperinflation dynamique ou de LDE chez les patients avec un SEDh.

Matériel et méthode

Participants

Les participants ont été recrutés parmi les patients qui venaient suivre un programme de réadaptation au sein de la Clinique de la Mitterie (Lomme, France). Les critères d'inclusion étaient d'avoir réalisé une épreuve d'effort cardiopulmonaire récente et d'avoir été diagnostiqué SEDh selon les critères de 2017 (Malfait et al., 2017). Tous les participants étaient volontaires et ont donné leur consentement éclairé. Cette étude fait partie d'un essai clinique plus large qui a reçu l'autorisation du Comité de Protection des Personnes Ile de France IV (2019/71).

Déroulement de l'étude

Les patients ont réalisé avant leur inclusion une épreuve d'effort cardiopulmonaire permettant d'établir la puissance maximale (PM). Ils ont ensuite réalisé une spirométrie suivie d'un test d'endurance sur cycloergomètre à charge constante (nommé test d'endurance par la suite) avec des mesures des courbes débit-volume à l'exercice.

Le test d'effort et le test d'endurance ont été menés sur un ergomètre électromagnétique (Ergoselect 200, Ergoline, Allemagne) avec un système de collection de gaz en circuit ouvert (Ergocard, Medisoft, Belgique). Le matériel a été calibré avant chaque mesure. L'épreuve d'effort comprenait un échauffement puis une augmentation progressive en rampe de 10W/min. La spirométrie a été réalisée immédiatement avant le test d'endurance afin d'établir l'enveloppe maximale de la courbe débit-volume. Le test d'endurance comprenait 3' d'échauffement à 30% de la PM puis 2' d'augmentation linéaire jusqu'à 80% de la PM. Une fois les 80% de la PM atteints, le patient devait pédaler le plus longtemps possible à cette charge avec un maximum de 20 minutes. Lors de ces différents tests, les paramètres cardiorespiratoires suivants ont été mesurés : fréquence cardiaque (FC), consommation en oxygène ($\dot{V}O_2$), production de dioxyde de carbone ($\dot{V}CO_2$), fréquence respiratoire (FR), volume courant (V_T), ventilation minute ($\dot{V}_E$), saturation en dioxygène (SpO_2), temps inspiratoire (T_i) et temps respiratoire total (T_{tot}). La dyspnée a également été évaluée à l'aide de l'échelle de Borg modifiée (Borg, 1982).

Afin de rechercher la présence de contraintes mécaniques ventilatoires à l'exercice, des manœuvres de capacité inspiratoire ont été réalisées pendant le test d'endurance afin d'établir des courbes débit-volume à l'exercice (voir **Méthodologie générale (p. 72)** pour plus de précisions). Ces manœuvres ont été menées à la troisième minute (30%PM) et à la fin du test d'endurance (80%PM).

Toutes les données mesurées ont été moyennées. Les minutes comprenant des manœuvres de capacité inspiratoire ont été retirées de l'analyse. Les trois minutes d'exercice à 30% de PM ont été moyennées et forment les valeurs à 30% de PM. La dernière minute d'exercice à 80% de PM sans manœuvre de capacité inspiratoire est utilisée comme valeur à 80% de PM. Si un sujet n'a pas réussi à tenir au moins une minute à 80% de PM, la valeur moyenne est remplacée par la dernière mesure à 80% de PM.

Les différences entre les valeurs à 30% de PM et à 80% de PM ont été testées à l'aide d'un test t apparié ou, en cas d'anomalie de la distribution, à l'aide d'un test de Wilcoxon. Le seuil de significativité choisi est $p < 0,05$.

Résultats principaux

Douze patients (11 femmes, 1 homme) diagnostiqués SEDh selon les critères de 2017 ont été inclus dans cette étude. Leur âge moyen est de 41 ± 14 ans et leur IMC moyen de 26,6 ± 3,6 $kg.m^{-2}$

D'après les épreuves d'effort cardio-respiratoires, on observe globalement une capacité aérobie limitée avec une VO_{2max} moyenne à 79% de la valeur prédite (Wasserman, 2005), et seulement deux patients avec des valeurs supérieures à 100%. Les autres patients présentaient des valeurs comprises entre 57% et 83% des valeurs prédites. Les volumes et débits pulmonaires mesurés lors des spirométries se trouvaient globalement dans la norme (Quanjer et al., 2012). Seul une patiente présentait un VEMS à 74% de la valeur prédite et une CVF à 73% de la valeur prédite, mais un ratio VEMS/CVF de 83%.

Lors les tests d'endurance, aucun patient n'a atteint les 20 minutes maximales de test. Le temps tenu moyen à 80% de la PM est de 200 ± 165 secondes. On retrouve une augmentation significative ($p < 0,05$) de $\dot{V}O_2$, FC, $\dot{V}_E$, F_R, V_T et du ratio T_i/T_{tot} entre les mesures à 30% et celles à 80% de PM. On retrouve également une augmentation significative ($p < 0,001$) de l'échelle de Borg modifiée qui passe de 0,9 ± 1,4 au repos à 5,5 ± 1,7 à la fin du test.

Concernant les contraintes mécaniques ventilatoires à l'exercice, on observe une diminution significative de la réserve ventilatoire ($p < 0,001$) de 83 ± 4% à 60 ± 12% entre les mesures à 30% et à 80% de la PM. On observe également une augmentation significative du VPFE ($p < 0,05$) associée à une augmentation significative du VPFI ($p < 0,001$) (**Figure 21** et **Tableau 10**). Neufs patients sur 12 présentaient une hyperinflation dynamique (augmentation de VPFE). Des LDE ont été retrouvées chez 6 patients (50%) avec une limitation moyenne de 46 ± 22%

du V_T à 30% de la PM et de 43 ± 10% à 80% de la PM. Il n'y a pas de différence significative entre la valeur de LDE à 30% et à 80% de la PM.

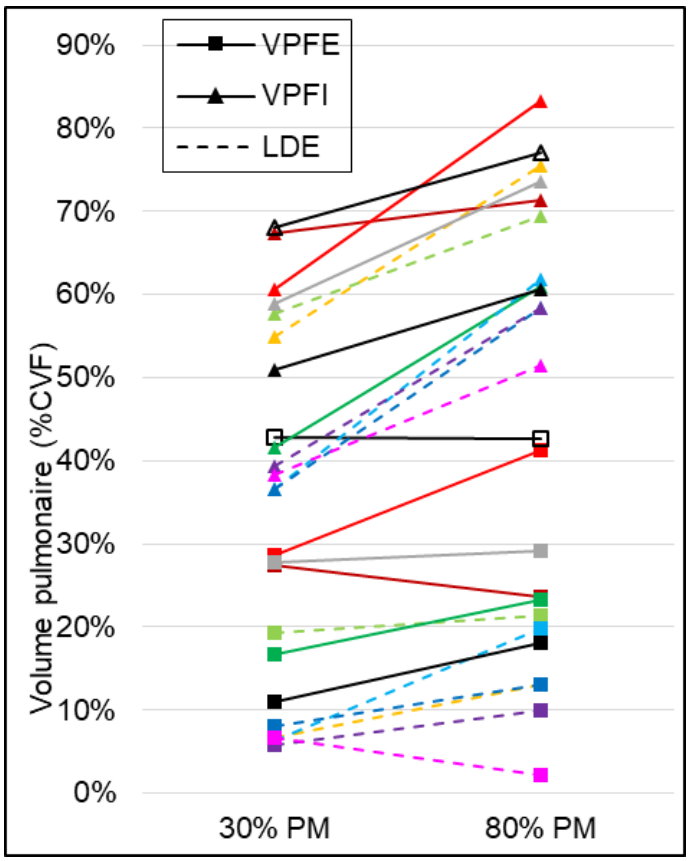

***Figure 21** : Changements individuels pour le VPFI et le VPFE pour chaque patient (n=12) mesurés à 30% et à 80% de la PM.*
Le participant de sexe masculin est représenté par les marqueurs vides. Les participants présentant des limitations du débit expiratoire sont représentés avec des lignes pointillées.

***Tableau 10** : Données mesurées lors des tests d'endurance à 30% et à 80% de la puissance maximale.*

Données (n = 12)	**30% PM**	**80% PM**
Puissance (W)	32 ± 10	86 ± 27*
$\dot{V}O_2$ (L.min^{-1})	0,67 ± 0,12	1,33 ± 0,33*
(% valeur prédite)	*(38 ± 10)*	*(76 ± 25)*
FC (bpm)	102 ± 14	142 ± 23*
(% valeur prédite)	*(57 ± 8)*	*(79 ± 14)*
SpO_2 (%)	96,4 ± 1,8	97,1 ± 1,5
$\dot{V}_E$ (L.min^{-1})	20,5 ± 4,4	49,8 ± 16,4*
Réserve ventilatoire (%)	83 ± 4	60 ± 12*
F_R (#.min^{-1})	20 ± 4	26 ± 6*
V_T (L)	1,08 ± 0,22	1,91 ± 0,30*
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$	38,4 ± 3,9	37,5 ± 7,9
T_i/T_{tot}	0,39 ± 0,04	0,45 ± 0,04*
CI (L)	3,12 ± 0,49	2,97 ± 0,52*
VPFE (%CVF)	17 ± 12	21 ± 12*
VPFE (L)	0,73 ± 0,68	0,88 ± 0,66
VPFI (%CVF)	51 ± 12	67 ± 10*
VPFI (L)	2,00 ± 0,81	2,60 ± 0,81

Abréviations : CI, capacité inspiratoire ; CVF, capacité vitale forcée ; FC, fréquence cardiaque ; FR, fréquence respiratoire ; PM, puissance maximale ; SpO_2, saturation en dioxygène ; T_i, temps inspiratoire ; T_{tot}, temps respiratoire total ; $\dot{V}CO_2$, production de dioxyde de carbone ; $\dot{V}_E$, ventilation minute ; $\dot{V}O_2$, consommation en dioxygène ; VPFE, volume pulmonaire de fin d'expiration ; VPFI, volume pulmonaire de fin d'inspiration et V_T, volume courant.
**Différence significative avec 30% PM*

Discussion

Les données de cette étude montrent l'existence de contraintes mécaniques ventilatoires chez les patients atteints de SEDh avec une augmentation significative du VPFE et du VPFI en faveur de l'hyperinflation dynamique et des LDE chez la moitié des patients.

Le maintien à des valeurs relativement élevées de la réserve ventilatoire à la fin du test incrémental et du test d'endurance ne supporte pas la présence de contraintes ventilatoires à l'exercice. Cependant, comme largement décrit dans la littérature, l'analyse de la réserve ventilatoire seule ne suffit pas pour estimer les limitations mécaniques de la ventilation (Guenette et al., 2013; Johnson et al., 1999; Neder et al., 2019; Nourry et al., 2006). Les données

apportées par les courbes débit-volume à l'exercice en revanche, ont fourni des informations complémentaires sur les régimes ventilatoires des patients. L'augmentation significative du VPFE est un argument en faveur de l'hyperinflation dynamique chez les patients atteints de SEDh. L'absence de diminution du VPFE, qui permet en temps normal le positionnement optimal du V_T sur la courbe pression-volume du système respiratoire, engendre ici une diminution de la longueur des muscles inspiratoires et donc une capacité réduite à générer de la force et une charge élastique augmentée (Langer et al., 2014; Milne et al., 2020).

La présence de LDE chez certains patients pourrait s'expliquer par la tendance au collapsus des voies aériennes (Morgan et al., 2007), et pourrait expliquer pour certains la tendance à l'hyperinflation dynamique, utile afin de réduire les LDE. Cependant comme l'ensemble des patients n'est pas concerné par les LDE, cette hypothèse n'explique pas la tendance globale à l'hyperinflation.

En se basant sur l'hypothèse selon laquelle la compliance pulmonaire serait augmentée chez les patients avec un SEDh (Morgan et al., 2007), l'énergie stockée à la fin de l'inspiration pourrait être réduite et engendrer une activation des muscles expiratoires précoce. Ce travail prématuré associé à une potentielle limitation de la force de ces muscles (Reychler et al., 2019) pourrait expliquer l'absence de diminution du VPFE. Cependant ce mécanisme devrait être compensé par la chute de la compliance lorsque le VPFI approche du volume pulmonaire maximal (Johnson et al., 1999). Une atteinte de la compliance ne semble donc pas non plus pouvoir expliquer totalement l'hyperinflation. D'autres investigations telles qu'une étude électromyographique de l'activation des muscles respiratoires durant l'exercice et de la compliance pulmonaire semblent donc nécessaires.

La faiblesse des muscles inspiratoires rapportée dans le SEDh (Reychler et al., 2019) pourrait, par le biais d'une diminution de la vélocité de contraction et donc d'une augmentation du temps inspiratoire, mener à l'hyperinflation dynamique. Dans cette étude le temps inspiratoire augmente effectivement de 40 à 45% entre les mesures à 30% et à 80% de la PM. Cependant ces valeurs restent inférieures ou équivalentes à celles décrites chez des individus sédentaires sains (Neder et al., 2003).

Une atteinte proprioceptive a été démontrée dans le SEDh (Rombaut et al., 2010a; Scheper et al., 2017). Il est possible que ce déficit sensoriel puisse toucher également les récepteurs proprioceptifs de la cage thoracique et des muscles respiratoires. Une faible perception des

volumes pulmonaires pourrait donc être également une explication en faveur de l'hyperinflation dynamique. Enfin, les ratios $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ observés sont supérieurs à la valeur recommandée de 34 pour établir une inefficacité ventilatoire (Neder et al., 2019). Cette inefficacité ventilatoire associée à l'hyperinflation dynamique peut refléter un découplage neuromoteur et partiellement expliquer la dyspnée à l'effort (Neder et al., 2019).

En conclusion, les contraintes mécaniques ventilatoires mises en évidence dans cette étude peuvent constituer des facteurs limitants à l'exercice et pourraient également impliquer une diminution de l'activité physique (**Figure 22**). Les valeurs de $\dot{V}O_{2max}$ abaissées chez les patients SEDh en comparaison avec les valeurs prédites sont un signe de capacité physique réduite (American Thoracic Society & American College of Chest Physicians, 2003). Comme mentionné par certains auteurs, la crainte d'un traumatisme et la douleur peuvent conduire au déconditionnement et à l'intolérance à l'exercice ce qui pourrait également contribuer à la dyspnée à l'exercice observée pendant le test d'endurance (Baeza-Velasco et al., 2019; Syx et al., 2017).

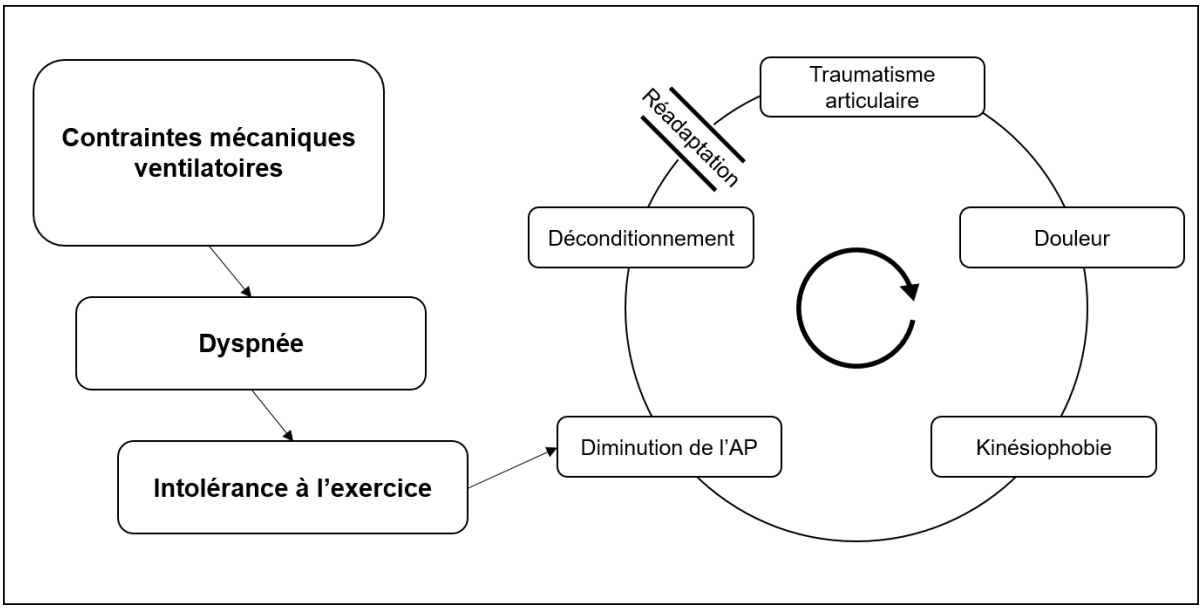

***Figure 22** : Implication des contraintes mécaniques ventilatoires sur le cercle vicieux retrouvé dans le SEDh.*
Abréviation : AP, activité physique.

Conclusion

- ► Cette étude exploratoire apporte pour la première fois des données en faveurs de contraintes mécaniques ventilatoires durant l'exercice chez les patients atteints de SEDh comme l'hyperinflation dynamique ou les LDE.
- ► Ces contraintes peuvent induire de l'inconfort chez les patients durant l'exercice et pourraient conduire à une intolérance à l'exercice.
- ► D'autres investigations sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et pour généraliser ces résultats à une plus grande population de patients.

Étude n°5 : Perception du volume pulmonaire et impact d'une tâche cognitive sur la ventilation chez des sujets sains et des patients atteints d'un SEDh.

Lung volume perception and impact of a cognitive task on ventilation in healthy subjects and patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome.

Article en cours de rédaction.

Introduction

Après avoir mis en évidence des contraintes mécaniques ventilatoires à l'exercice chez les patients SEDh (voir **Étude n°4**), et au vu des déficits proprioceptifs décrits dans la pathologie (Clayton et al., 2015; Rombaut et al., 2010a; Scheper et al., 2017) il a été proposé comme hypothèses que la diminution ou l'altération des afférences sensorielles issues du système musculosquelettique intervenant dans la ventilation pourrait être à l'origine d'une atteinte de la perception du volume pulmonaire et ainsi altérer le contrôle ventilatoire. Ceci pourrait donc expliquer en partie certains symptômes respiratoires.

Il a également été montré que les patients atteints d'un SEDh présentaient des difficultés accrues par rapport à des sujets sains pour contrôler leur équilibre ou la marche lors d'évaluations en double tâche (Dupuy & Decker, 2018; Rombaut et al., 2011c). Ce constat permet de penser que la situation pourrait être similaire avec le contrôle de la ventilation dans la vie quotidienne, comme par exemple lors d'une activité physique. En effet les tâches cognitives peuvent impacter la ventilation chez des personnes saines et dans différentes conditions (Grassmann et al., 2016). L'hypothèse peut donc être émise que chez les patients SEDh, connus pour présenter des troubles proprioceptifs (Rombaut et al., 2010a; Scheper et al., 2017), les tâches cognitives pourraient rendre plus difficile le contrôle de la ventilation. A ce jour, aucune étude ne s'est intéressée à cette problématique dans le SEDh.

Les objectifs de cette étude sont donc dans un premier temps d'étudier la capacité à percevoir le volume pulmonaire des patients atteints d'un SEDh puis, dans un second temps, d'étudier l'impact d'une charge cognitive sur le contrôle la ventilation dans cette même population.

Matériel et méthode

Participants

Deux groupes de participants ont été recrutés : un groupe de patients atteints du SEDh et un groupe de sujets témoins appariés. Les patients ont été recrutés en premiers par des médecins expérimentés dans les SED, puis, pour chaque patient, un sujet témoin a été apparié selon le sexe, l'âge (± 5 ans) et l'IMC (± 2,5 $kg.m^{-2}$). Les participants du groupe témoin ont été recrutés parmi des employés volontaires de la clinique de la Mitterie. Les critères d'inclusion et d'exclusion des deux groupes sont décrits dans le **Tableau 11**. Tous les participants étaient volontaires et ont donné leur consentement écrit et éclairé. Cette étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes Ouest II (2021/54).

***Tableau 11** : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'Étude n°5.*

	SEDh	Commun	Témoin
Critères d'inclusion	- Diagnostic de SEDh selon les critères de New-York	- Comprendre le français - Avoir plus de 18 ans	- Appariement selon le sexe, l'âge et l'IMC
Critères d'exclusion	- Comorbidité respiratoire considérée indépendante du SEDh (autre que dyspnée, hyperventilation ou asthme) - Participation antérieure à un programme de réadaptation SEDh au sein de la Clinique de la Mitterie	- Grossesse connue en cours	- Pathologie respiratoire ou affectant la proprioception - Hypermobilité selon le score de Beighton

Abréviations : CTRL, sujets du groupe contrôle ; IMC, indice de masse corporelle ; SEDh, syndrome d'Ehlers-Danlos.

Mesures

Les participants ont complété un questionnaire comprenant les données anthropométriques, les critères d'inclusion et d'exclusion, le tabagisme, le questionnaire de Marshall sur le niveau d'activité physique (Marshall et al., 2005) et des questions sur le ressenti du sujet vis à vis de ses compétences à percevoir son volume pulmonaire. Les patients ont également rempli une partie spécifique sur leur diagnostic. Le score de Beighton a ensuite été mesuré pour l'ensemble des participants (Beighton et al., 1973).

Une mesure de la capacité vitale inspiratoire et une spirométrie forcée ont ensuite été menées sur un spiromètre informatisé (BodyBox 5500, Medisoft, Belgique) selon les recommandations internationales (Graham et al., 2019) pour l'ensemble des participants. La capacité vitale inspiratoire (CVI), la capacité vitale forcée (CVF) et le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) ont été extraits.

Une seconde manœuvre de capacité vitale inspiratoire a été menée sur le dispositif décrit dans la partie **Méthodologie générale (p. 74)** (débitmètre associé à une carte d'acquisition électronique et un écran LCD) et donnait la capacité vitale inspiratoire issue du débitmètre (CVI_{dm}). La méthode utilisée afin d'évaluer la perception du volume pulmonaire et son origine sont également décrites dans la partie **Méthodologie générale (p. 74)**.

Trois volumes cibles ont été établis en fonction de CVI_{dm}. Le premier volume à 40% de CVI_{dm} (VC40) a servi de volume d'essai afin que les sujets se familiarisent avec la procédure. Les deux volumes suivants étaient 30% (VC30) et 50% (VC50) de CVI_{dm}. L'ordre des volumes était identique pour l'ensemble des participants. Le volume cible était indiqué sur une ardoise. Pour rappel, les participants disposaient de 3 entrainements par volume cible durant lesquels le volume inspiré était affiché en temps réel sur un écran LCD. Puis l'écran était coupé et les participants disposaient de trois essais pour reproduire le volume cible. Le volume atteint était indiqué verbalement entre chaque mesure. Les participants portaient un pince-nez et un casque anti-bruit. L'écart absolu avec le VC a été calculé en mL puis en % de CVI_{dm}. Ces mesures ont permis le calcul (pour VC30 et VC50) de la moyenne de toutes les différences, de la moyenne des meilleurs essais et de la moyenne des premières mesures (voir **Méthodologie générale (p. 74)** pour plus de détails).

Enfin, afin d'évaluer l'influence d'une tâche cognitive sur le contrôle ventilatoire, les participants ont respiré à travers le débitmètre durant une minute sans consigne particulière puis durant une minute en réalisant une tache cognitive. La tâche cognitive consistait en la partie B du *Trail Making Test* (Bowie & Harvey, 2006) qui consiste à relier par un trait des chiffres et des lettres entre eux dans l'ordre croissant. Une analyse des différents paramètres spatiotemporels de la ventilation a ensuite été menée en comparant les deux populations (voir **Méthodologie générale (p. 75)** pour plus de détails).

Les différences entre les deux groupes ont été testées à l'aide d'un test t ou, en cas d'anomalie de la distribution, à l'aide d'un test de Mann-Whitney. Le seuil de significativité choisi était $p < 0,05$.

Résultats principaux

Participants

Dix-neuf patients correspondant aux critères diagnostiques de 2017 ont été inclus et appariés avec 19 sujets témoins. Chaque groupe comprenait 18 femmes et 1 homme.

Les données démographiques et spirométriques sont présentées dans le **Tableau 12**. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour l'âge, la taille, la masse corporelle et l'IMC. On retrouve un score de Beighton significativement plus grand dans le groupe SEDh que dans le groupe témoin ($p < 0,001$). Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour le score de Marshall. Le nombre de sujets suffisamment actifs (score de Marshall > 3) est de 8 dans le groupe SEDh et de 9 dans le groupe témoin.

Concernant les données spirométriques, on retrouve une différence significative entre les deux groupes pour la CVI ($p < 0,05$) et pour la CVI_{dm} ($p < 0,05$) avec des valeurs plus grandes dans le groupe témoin mais pas pour la CVF ni pour le VEMS. On observe une corrélation significative entre l'ensemble des mesures CVI et l'ensemble des mesures CVI_{dm} ($r = 0,96$; $p < 0,001$).

***Tableau 12** : Données démographiques et spirométriques.*

	SEDh (n=19)	**Témoins (n=19)**
Données démographiques		
Sexe	18F ; 1H	18F ; 1H
Age (ans)	33 ± 11	33 ± 9
Taille (cm)	165 ± 6	166 ± 7
Masse corporelle (kg)	68 ± 13	69 ± 12
IMC ($kg.m^{-2}$)	25,0 ± 4,8	25,1 ± 4,3
Beighton	5,5 ± 1,5	2,0 ± 1,3*
Marshall	3,8 ± 2,5	3,7 ± 1,8
Spirométrie		
CVI (mL)	3506 ± 871	3954 ± 395*
CVF (mL)	3896 ± 678	4070 ± 425
VEMS (L)	3,167 ± 0,588	3,292 ± 0,312
CVI_{dm} (mL)	3227 ± 785	3607 ± 368*

Abréviations : CVF, capacité vitale forcée ; CVI, Capacité vitale inspiratoire ; CVI_{dm}, capacité vitale inspiratoire mesurée avec le débitmètre ; IMC, indice de masse corporelle ; VEMS, volume expiratoire maximal par seconde.

Quatorze patients ont été diagnostiqués depuis moins d'un an, les cinq autres patients entre 1 et 7 ans. Quatre patients ont rapporté de l'asthme, dont un qui rapporte également une hyperventilation. Trois participants du groupe SEDh ont rapporté un tabagisme actif (entre 5 et 12 cigarettes par jour) et un participant du groupe témoin (5 cigarettes par jour).

Dix participants du groupe SEDh ont rapporté pratiquer une activité nécessitant une bonne maitrise de la respiration contre 9 chez les sujets témoins. Seuls trois participants (2 SEDh, 1 témoin) ont rapporté être capables de percevoir leur volume pulmonaire, et lorsque les participants évaluent leur capacité à percevoir leur volume pulmonaire sur une EVA (de 0 à 10), le score moyen obtenu est de 3,1 ± 2,5 pour le groupe SEDh et de 3,4 ± 2,5 pour le groupe témoin. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour ce score.

Perception du volume pulmonaire

Les résultats des mesures de la perception du volume pulmonaire sont présentés dans le **Tableau 13**. Pour le VC30, on observe des différences significatives entre le groupe SEDh et le groupe témoin sur les moyennes des EVC en mL (210 ± 124 vs 140 ± 42 mL ; $p < 0,01$) et en pourcentage du volume cible (22,3 ± 14,6 vs 13,1 ± 4,3 % ; $p < 0,01$). Il n'y a pas de différence significative entre les premiers EVC ni entre les meilleurs EVC pour le VC30.

Aucune différence significative entre les deux groupes n'est retrouvée pour le VC50.

Pour la moyenne du VC30 et du VC50, on observe une différence significative, entre le groupe SEDh et le groupe témoin sur les moyennes des EVC en mL (212 ± 97 mL vs 168 ± 84 mL ; $p < 0,05$) et en pourcentage du volume cible (18,4 ± 10,9 vs 11,9 ± 4,7 ; $p < 0,05$). Il n'y a pas de différence significative entre les premiers EVC ni entre les meilleurs EVC pour la moyenne du VC30 et du VC50.

Tableau 13 *: Résultats des mesures de la précision de la perception du volume pulmonaire (n=19).*

		VC30		VC50		Moyenne VC30 et VC50	
		SEDh	**Témoins**	**SEDh**	**Témoins**	**SEDh**	**Témoins**
Moyenne des EVC	**(mL)**	210 ± 124	140 ± 42**	214 ± 132	196 ± 155	212 ± 97	168 ± 84*
	(%VC)	22,3 ± 14,6	13,1 ± 4,3**	14,4 ± 10,6	10,8 ± 7,7	18,4 ± 10,9	11,9 ± 4,7*
Premier(s) EVC	**(mL)**	222 ± 214	166 ± 97	244 ± 179	221 ± 159	233 ± 123	194 ± 82
	(%VC)	23,8 ± 26,4	15,3 ± 8,6	16,8 ± 13,6	12,4 ± 8,6	20,3 ± 15,7	13,9 ± 5,1
Meilleur(s) EVC	**(mL)**	64 ± 64	66 ± 50	98 ± 90	112 ± 133	81 ± 55	89 ± 77
	(%VC)	2,7 ± 3,8	1,4 ± 0,8	1,2 ± 1,2	0,7 ± 0,5	6,8 ± 5,3	6,2 ± 4,7

Les données sont présentées sous la forme Moyenne ± Écart-type.
Abréviations : EVC, écart avec le volume cible ; VC, volume cible ; SEDh, syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile.
** p < 0,05 ; **p < 0,01*

Effet d'une tâche cognitive sur la ventilation

Les données sur l'analyse de la variabilité de la ventilation avec et sans tâche cognitive sont présentées dans le **Tableau 14**. Une participante du groupe témoin a arrêté la mesure avant la fin de la deuxième minute car elle ressentait une gêne respiratoire. Ses données ainsi que celles de la patiente qui lui était appariée n'ont donc pas été utilisées pour cette analyse. Lors de la condition libre (respiration sans consigne), on retrouve une différence significative entre le groupe SEDh et le groupe témoin pour la fréquence respiratoire (14,7 ± 4,7 vs. 11,6 ± 4,1 ; $p < 0,05$). Il n'y a aucune autre différence significative entre les deux groupes dans cette condition.

Lors de la réalisation de la tâche cognitive, on retrouve des différences significatives entre le groupe SEDh et le groupe témoin pour le SDVI (195 ± 107mL vs. 124 ± 50mL ; $p < 0,05$), le coefficient de variabilité volumique (0,278 ± 0,128 vs. 0,168 ± 0,071 ; $p < 0,01$), le SDPP (1332 ± 1054 vs. 697 ± 451 ; $p < 0,05$) et le coefficient de variabilité temporel (0,243 ± 0,101 vs. 0,145 ± 0,096 ; $p < 0,01$).

***Tableau 14** : Variabilité spatio-temporelle de la ventilation entre les deux populations sans tâche cognitive et avec une tâche cognitive (n=18).*

	Critères	Libre		Cognitif	
		SEDh	**Témoins**	**SEDh**	**Témoins**
Spatiaux	**VI (mL)**	647 ± 217	756 ± 222	708 ± 231	729 ± 215
	SDVI (mL)	98 ± 83	99 ± 45	195 ± 107	124 ± 50*
	CoefVar_V	0,147 ± 0,069	0,140 ± 0,078	0,278 ± 0,128	0,168 ± 0,071**
Temporels	**FR (#/min)**	14,7 ± 4,7	11,6 ± 4,1*	13,4 ± 5,2	13,6 ± 4,4
	SDPP (ms)	412 ± 180	495 ± 396	1332 ± 1054	697 ± 451*
	CoefVar_t	0,093 ± 0,033	0,090 ± 0,066	0,243 ± 0,101	0,145 ± 0,096**
	RMSSD (ms)	4592 ± 1587	5768 ± 1992	5290 ± 2359	4980 ± 1813
	$\dot{V}_E$ (mL/min)	8803 ± 2119	8222 ± 1894	8562 ± 2131	9317 ± 2328

Abréviations : CoefVar_t, coefficient de variabilité temporel ; CoefVar_V, coefficient de variabilité volumique ; FR, fréquence respiratoire ; RMSSD, moyenne quadratique des intervalles de temps entre les pics inspiratoires ; SDPP, écart-type des intervalles de temps entre les pics inspiratoires ; SDVI, écart-type des volumes inspirés ; $\dot{V}_E$, ventilation minute ; VI, volume inspiré moyen.
** p < 0,05 ; **p < 0,01*

Une analyse visuelle des courbes nous permet aussi de noter des différences entre les deux groupes dans les régimes ventilatoire (**Figure 23**). On observe très nettement chez plusieurs patients SEDh un régime erratique lors de la réalisation de la tâche cognitive.

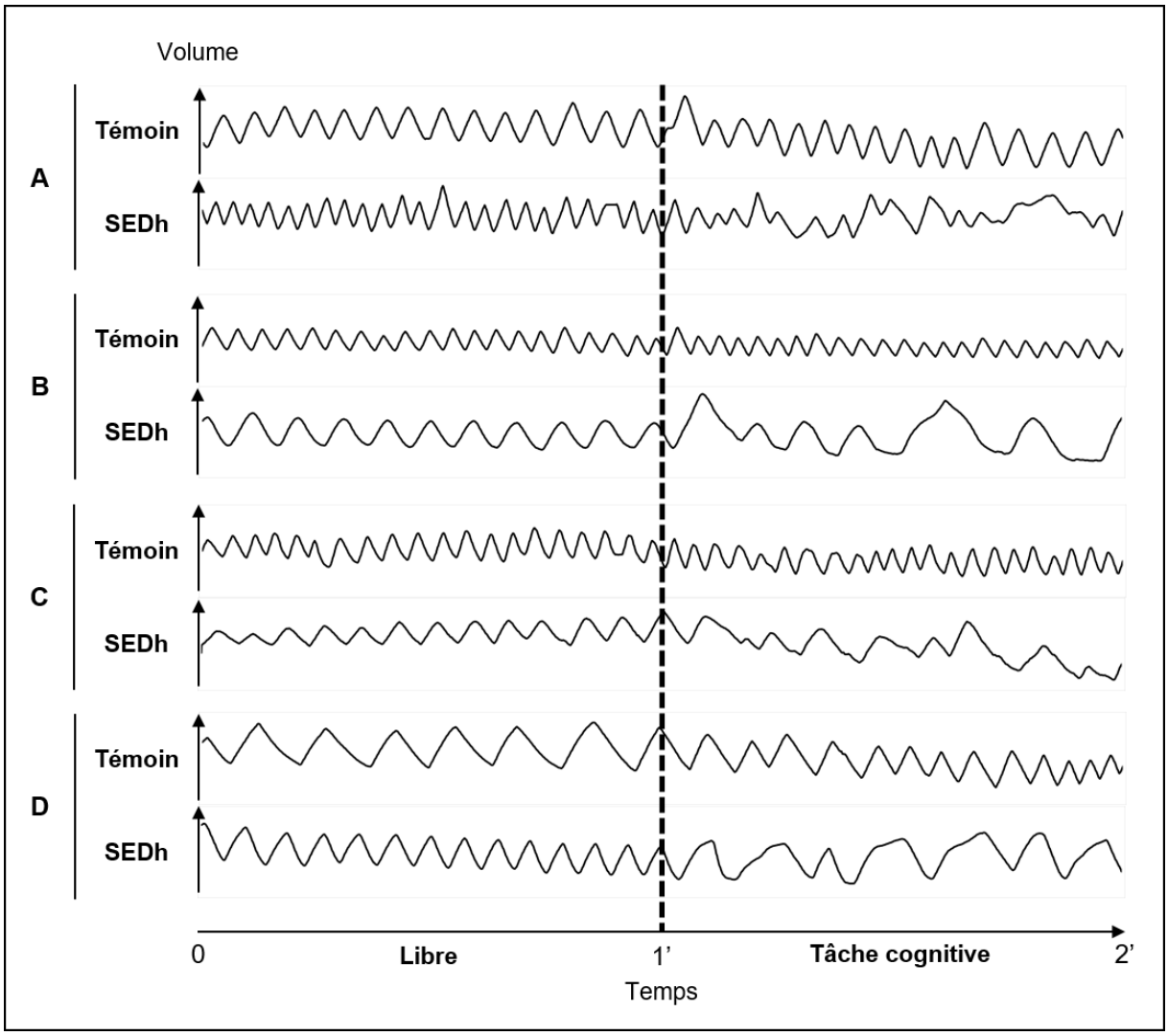

Figure 23 *: Exemples de courbes obtenues lors des mesures sur l'effet d'une tâche cognitive sur la ventilation.*
La partie gauche de la courbe correspond à la minute de respiration sans consigne, la partie droite à la minute de réalisation de la tâche cognitive. Les courbes sont regroupées par binôme apparié (A, B, C et D).
Abréviation : SEDh, syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile.

Discussion

Les objectifs de cette étude étaient d'étudier la capacité à percevoir le volume pulmonaire des patients atteints d'un SEDh puis d'étudier l'impact d'une charge cognitive sur le contrôle la ventilation dans cette même population. Nous avons pu observer que la précision dans la perception du volume pulmonaire était réduite chez les patients atteints d'un SEDh et que ces derniers présentaient une ventilation erratique lors de la réalisation d'une tâche cognitive.

Bien que les deux groupes présentent des caractéristiques morphologiques très similaires en raison de l'appariement, la CVI ainsi que la CVI_{dm} sont significativement réduite chez les

patients atteints d'un SEDh en comparaison avec le groupe témoin. Ceci contraste avec les volumes pulmonaires augmentés décrits dans la littérature (Morgan et al., 2007). En revanche, la CVF et le VEMS n'étaient pas significativement différents. Devant la variabilité des résultats obtenus par différentes études concernant la fonction pulmonaire dans le SEDh (voir **3.4. Fonction pulmonaire de repos dans le SEDh**), il serait intéressant de mener une vaste étude cas-témoin sur la fonction respiratoire dans le SEDh.

En parallèle une différence importante entre les deux groupes était attendue pour le questionnaire de Marshall qui mesure le niveau d'activité physique. En effet le SEDh étant une pathologie invalidante et pour laquelle est décrit un déconditionnement, il n'aurait pas été étonnant de retrouver un score réduit ainsi qu'un nombre de sujets insuffisamment actifs supérieur dans le groupe SEDh. Pourtant les scores moyens retrouvés sont très proches (3,8 ± 2,5 contre 3,7 ± 1,8) ainsi que le nombre de sujets actifs (8 vs. 9). Bien que ceci n'ait pas été un critère d'appariement, il s'agit d'un élément supplémentaire en faveur de l'homogénéité des deux groupes.

A notre connaissance il s'agit de la première étude à utiliser un protocole adapté de la proprioception articulaire pour mesurer la précision de la perception du volume pulmonaire. Bien que ce protocole ait semblé particulièrement adapté dans le cas des patients atteints d'un SEDh, il serait intéressant que de futures études établissent des normes et étudient cette perception du volume pulmonaire dans d'autres pathologies respiratoires comme la BPCO ou l'hyperventilation, mais également dans différentes activités physiques. Cet outil pourrait également être utilisé pour travailler la perception du volume pulmonaire ou pour évaluer certaines prises en charges axées sur le travail de la ventilation.

La corrélation significative ($r = 0,96$; $p < 0,001$) retrouvée entre CVI et CVI_{dm} nous indique la fiabilité du dispositif développé pour cette étude. Les mesures proposées dans ce protocole ne pouvaient pas être menées aisément sur un spiromètre classique et c'est pour cette raison que nous avons développé un dispositif indépendant.

Il est intéressant de noter que la présence d'une différence significative concernant la moyenne des EVC pour le VC30 mais pas pour le VC50. Il semblerait que les deux groupes soient plus précis au VC50. Une hypothèse est que les informations sensorielles seraient plus nombreuses au VC50 qu'au VC30 en raison d'un étirement accru des différentes structures impliquées. Il est nécessaire d'approfondir la méthodologie de cette technique de mesure comme par exemple en recherchant des différences chez les sujets sains à plusieurs volumes pulmonaires.

Concernant l'influence d'une tâche cognitive sur la ventilation, il n'y a pas de changement significatif du VI ni dans le groupe SEDh ni dans le groupe témoin entre les deux conditions (libre vs. tâche cognitive). En revanche on observe une augmentation franche de la FR chez les sujets témoins alors que c'est l'inverse qui est retrouvé dans le groupe SEDh. Ceci se traduit donc par absence d'augmentation du VE dans le groupe SEDh alors que celui-ci augmente bien avec la tâche cognitive chez les sujets témoins.

La FR a été retrouvée plus importante en condition libre dans le groupe SEDh que dans le groupe témoin lors de la seconde épreuve. Ceci rejoint nos observations cliniques d'une tendance à l'hyperventilation chez les patients atteints d'un SEDh. La question du coût énergétique d'une ventilation plus rapide peut également se poser, surtout dans une pathologie fréquemment associée à la fatigue chronique. En revanche on observe une absence d'augmentation de la FR lors de la tâche cognitive dans le groupe SEDh. Celle-ci pourrait s'expliquer par la ventilation erratique qui apparait dans une majorité des cas et qui va avoir tendance à faire diminuer la FR par un allongement des cycles ou par des apnées.

On observe une augmentation de la variabilité temporelle et spatiale dans les deux groupes mais plus importante dans le groupe SEDh ce qui est responsable des différences significatives observées lors de la tâche cognitive mais pas en condition libre. Ceci se retrouve très nettement lors de l'analyse visuelle des courbes ventilatoires (**Figure 23**).

Conclusion

► Les données de cette étude sont en faveur d'une perception altérée du volume pulmonaire et d'une difficulté accrue à réguler la ventilation lors d'une tâche cognitive chez les patients atteints d'un SEDh.

Discussion générale

L'objectif général de ce travail de thèse était l'optimisation de la prise en charge par l'activité physique des patients atteints d'un SEDh. Afin de mieux répondre aux attentes des patients, nous avons recherché les domaines de santé les plus important à évaluer selon eux. Nous avons donc pu montrer que la douleur, la fatigue et les troubles du sommeil ainsi que les troubles musculosquelettiques semblaient se démarquer des autres domaines de santé malgré l'absence de consensus global lié à la grande variabilité phénotypique de ces patients. Nous avons ensuite travaillé sur les bénéfices que pouvaient apporter un programme de réadaptation pour les patients atteints d'un SEDh. Une première étude rétrospective a montré des effets bénéfiques à court terme sur la capacité physique fonctionnelle, la kinésiophobie, la fatigue et la qualité de vie. Ces effets bénéfiques ont été validés par la suite par une étude prospective avec une période contrôle et un suivi plus long. Les deux études semblent cependant montrer un maintien réduit des effets à moyen terme et la nécessité de développer un programme post-réadaptation. En parallèle de ces travaux des contraintes mécaniques ventilatoires à l'exercice ont été retrouvées chez ces patients avec une tendance à l'hyperinflation dynamique et des LDE. Ces contraintes pourraient être responsables, au moins en partie, d'une gêne respiratoire à l'effort et participer à l'intolérance à l'exercice et donc indirectement influencer le déconditionnement physique. Enfin il a été retrouvé que les patients SEDh présentaient une perception altérée de leur volume pulmonaire ainsi qu'une ventilation erratique lors de la réalisation d'une tâche cognitive.

1. Liens entre les symptômes

Comme rapporté dans la revue de littérature, les manifestations cliniques du SEDh sont très nombreuses et variées (Murray et al., 2013; Rombaut et al., 2011b). La plupart des symptômes présentent une origine multifactorielle avec de nombreuses hypothèses sur leur étiologie. Cette revue de la littérature a permis de mettre en évidence que bien que les symptômes aient été étudiés individuellement, les liens entre eux et leur étiologie sont encore à ce jour très mal compris. A ceci s'ajoute la présence de nombreux symptômes qualifiés de fonctionnels ou de complaintes subjectives (Hope et al., 2019). Ces derniers, subjectifs, sont bien souvent des éléments perturbateurs pour les soignants et sont très probablement un facteur de la non-reconnaissance de la maladie. En parallèle, plusieurs études ont montré des prévalences plus importantes de l'hypermobilité dans différentes conditions (troubles gastro-intestinaux

fonctionnels, anxiété, maladies mentales et troubles du neuro-développement, trouble orthostatiques posturaux) en comparaison avec la population générale (Bulbena et al., 2015; Csecs et al., 2021; Kovacic et al., 2014; Miller et al., 2020; Zarate et al., 2010). Ces études qui soutiennent bien souvent une cause commune basée sur le tissu conjonctif n'ont, à ce jour, pas encore validé les liens de causalité (Bulbena et al., 2017).

Une étude d'envergure, multicentrique et exhaustive, qui viserait à établir le lien entre tous les symptômes semble donc nécessaire. Afin de s'affranchir des difficultés liées au diagnostic, il est important de recueillir un maximum d'éléments cliniques qui permettront de rattacher les patients aux éventuels nouveaux diagnostics. Une telle étude permettrait une meilleure compréhension du SEDh, et éventuellement de certains autres syndromes et permettrait probablement une meilleure acceptation de la maladie.

2. Difficultés liées au diagnostic

Une difficulté majeure qui a été rencontrée lors de ces travaux est la question du diagnostic et des critères diagnostiques. Sur ce point la littérature rejoint les difficultés rapportées par les patients à ce sujet (Bennett et al., 2019a; Halverson et al., 2021). L'évolution des critères diagnostiques à chaque nouvelle classification ainsi que le flou sur les liens entre les TSH et le SEDh sont responsables d'une grande hétérogénéité dans les populations incluses pour les études. Ainsi lorsque certains travaux ont été menés sur les SED de différents types, d'autres ont porté sur une population mixte de SEDh et de TSH, d'autres encore sur une population de SEDh diagnostiqués selon la classification de Villefranche et ainsi de suite avec un large panachage des possibilités. Cette grande variabilité dans les populations étudiées rend difficile l'interprétation commune des différentes études pour en extraire des conclusions. Cette problématique est étroitement liée à l'absence d'un test moléculaire ou génétique fiable pour le diagnostic du SEDh. Elle est également responsable d'un manque de reconnaissance de la maladie par une partie du corps médical et paramédical (Bennett et al., 2019a; Bovet et al., 2016; Palomo-Toucedo et al., 2020). Il est fréquemment rapporté par les patients des expériences négatives avec des soignants qui remettent en question la véracité de leurs symptômes. Toutefois, qu'il s'agisse du SEDh ou des TSH, la caractéristique principale reste l'hypermobilité (Castori et al., 2017; Malfait et al., 2017), et cette dernière est parfaitement objectivable et ne peut être qualifiée de « fonctionnelle ». Ces conditions sont responsables d'une qualité de vie réduite (Berglund et al., 2015; Bovet et al., 2016; Molander et al., 2020). Il conviendrait donc de prendre du recul vis-à-vis des différents diagnostics et des différentes

classifications pour considérer à nouveau le patient hypermobile comme un patient avec des limitations d'activité qui impactent sa qualité de vie.

Il faut toutefois noter qu'une étude d'envergure (étude HEDGE avec 1025 participants prévus) a été initiée par l'*Ehlers-Danlos Society* au niveau international suite au consortium de 2017 afin d'indentifier les marqueurs génétiques du SEDh.

3. Programme de réadaptation pour le SEDh

Le programme de réadaptation dont les effets ont été évalués dans ce travail est unique en France et ce malgré un nombre important de patients. La validation des effets d'une prise en charge de type réadaptation pour les patients atteints d'un SEDh devrait encourager d'autres structures à développer ce type de prise en charge. Il est toutefois important que ces programmes soient pensés pour cette population particulière, car ces patients présentent certaines particularités qui peuvent les empêcher de suivre des programmes classiques de réadaptation. Parmi celles-ci on pensera notamment à l'hypermobilité qui nécessite une vigilance accrue lors des activités afin d'éviter tout risque de luxation ou de subluxation (Bovet et al., 2016). La fatigabilité très importante de ces patients nécessite également un planning adapté avec une bonne répartition des activités physiques au milieu d'autres ateliers avec un cout énergétique moins important (Hakim et al., 2017a). Les nombreuses situations conflictuelles antérieures avec le corps médical ou paramédical, comme évoquées auparavant, nécessitent également qu'une attention particulière soit portée sur l'établissement d'une relation de confiance entre l'équipe et les patients (Simmonds et al., 2019).

L'amélioration de la fatigue, mise en avant dans l'**Étude n°3**, prend un sens tout particulier au regard des résultats de **l'Étude n°1**. La fatigue et les troubles du sommeil ont été cités spontanément par 72% des répondants et font partie des symptômes les plus importants à évaluer selon les patients (moyenne de 7,7 sur 10 lors du classement du deuxième tour). Son amélioration renforce donc notre opinion sur la pertinence d'une telle prise en charge.

En parallèle il a été montré chez des sujets sains que la fonction pulmonaire était corrélée aux habitudes en termes d'activité physique (Dogra et al., 2018) et également chez les patients atteints de BPCO qu'un entrainement physique permettait de diminuer l'hyperinflation dynamique (Porszasz et al., 2005). La prise en charge par l'activité physique semble donc être une proposition pertinente pour réduire les dysfonctions ventilatoires mises en évidence dans le SEDh (**Études n°4 et n°5**).

Les **Études n°2 et 3** ont montré un maintien réduit des effets après le programme de réadaptation. Toutefois, un plus grand nombre de bénéfices étaient maintenus à 6 semaines lors de l'**Étude n°3**. Il est possible que des stratégies de maintien des bénéfices aient étés progressivement adoptés dans notre pratique sans modifier le contenu du programme. Le besoin dans les deux études d'une prise en charge post-stage pour s'assurer du maintien des bénéfices a tout de même été soulevé et devra faire l'objet d'une validation scientifique.

4. Respiration dysfonctionnelle

Le questionnaire de Nijmegen a été mis en place dans les évaluations suite à des constatations cliniques d'hyperventilation chez les patients SEDh. Les scores retrouvés sont pour la plupart au-dessus du score limite et sont des arguments en faveur de la présence de l'hyperventilation dans le SEDh. L'hyperventilation est décrite parmi les respirations dysfonctionnelles (Boulding et al., 2016). Il est intéressant de noter qu'ont également été retrouvées dans cette même population des contraintes mécaniques ventilatoires (**Étude n°4**) ainsi qu'une fréquence respiratoire plus élevée comparativement à un groupe témoin (**Étude n°5**). Le lien entre hyperventilation et SEDh nous semble donc être un élément important qu'il sera nécessaire d'étudier plus spécifiquement. Il est nécessaire d'évaluer la prévalence de l'hyperventilation dans le SEDh avec des examens cliniques comme le test de provocation d'hyperventilation. Inversement il pourrait être intéressant d'explorer la prévalence de l'hypermobilité dans une population de patients présentant une hyperventilation (à l'image de ce qui a été fait pour l'association entre anxiété et hypermobilité).

La mauvaise perception du volume pulmonaire mise en évidence dans **l'Étude n°5** pourrait expliquer en partie la présence de contraintes mécaniques ventilatoires (**Figure 24**). Cette altération de la perception pourrait engendrer une mauvaise régulation des volumes opérationnels lors de l'exercice comme observé lors de l'hyperinflation dynamique (**Étude n°4**). La difficulté accrue pour les patients à réguler leur ventilation lors de la réalisation d'une tâche cognitive pourrait également expliquer en partie la dyspnée à l'effort souvent décrite chez ces patients (Castori et al., 2010; Hamonet et al., 2016; Morgan et al., 2007). Si l'effort demandé nécessite une attention particulière, comme pour le contrôle des articulations, le patient peut se retrouver en difficulté avec la régulation de sa ventilation.

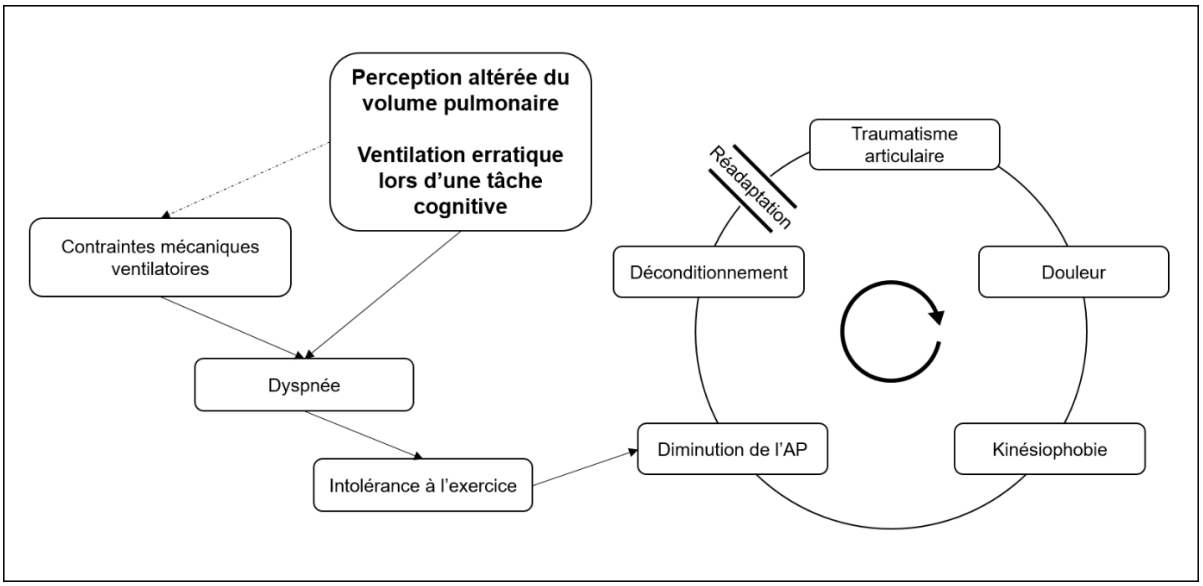

***Figure 24** : Liens entre les résultats des Études n°4 et n°5 et implications dans le cercle vicieux retrouvé dans le SEDh.*
Abréviation : AP, activité physique.

5. Travail de la ventilation

Le travail de la ventilation prend une place importante dans la pris en charge du patient puisque celle-ci peut influencer la tolérance à l'activité physique et donc indirectement le déconditionnement. Bien que ciblé sur le réentrainement des muscles inspiratoires, Reychler et al. (2019) ont montré les bénéfices d'un travail de la ventilation sur la fonction pulmonaire et sur la capacité physique. Associé au reconditionnement par l'activité physique, le travail de la ventilation pourrait permettre de briser le cercle vicieux associant douleur, kinésiophobie et déconditionnement par le biais d'une action sur les manifestations respiratoires (**Figure 25**). De plus les symptômes respiratoires ont été décrits spontanément par environ un patient sur cinq comme faisant partie des symptômes les plus importants à évaluer (**Étude n°1**). Une prise en charge de la ventilation semble donc pertinente et en accord avec les besoins rapportés par les patients.

Le travail de la ventilation comprend généralement un travail de perception des différents éléments impliqués (cage thoracique, débit d'air, volumes opérationnels). Un bon contrôle de la ventilation nécessite une bonne perception de ces éléments. La plupart d'entre eux font appels aux différents propriocepteurs impliqués dans le système respiratoire. Pourtant à notre connaissance, **l'Étude n°5** est la première étude à faire le parallèle entre l'évaluation de la proprioception articulaire et la ventilation. Cette forme d'évaluation semble prometteuse et

permettrait d'évaluer cette compétence à la fois chez des individus sains et dans d'autres pathologies.

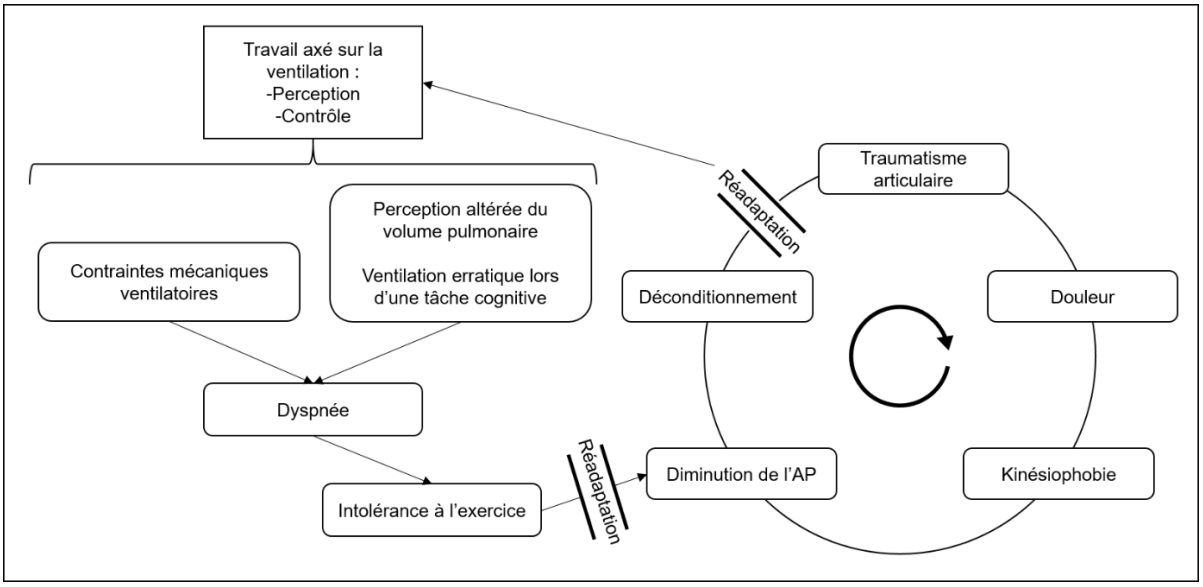

***Figure 25** : Apport de la réadaptation sur les manifestations respiratoires et sur le cercle vicieux retrouvé dans le SEDh.*
Abréviation : AP, activité physique.

6. Anomalies du tissu conjonctif et proprioception

Il est intéressant de noter que tous les propriocepteurs sont en lien très étroit avec du tissu conjonctif (Road, 1990). Une hypothèse courante concernant le déficit proprioceptif chez les patients atteints d'un SEDh est la lésion des propriocepteurs suite à un allongement excessif dû à l'hypermobilité (Rombaut et al., 2010a). Toutefois nous pourrions également émettre l'hypothèse que ce déficit soit également dû à des modifications structurales présentes dès la naissance et en lien avec les anomalies du tissu conjonctif. Il pourrait être intéressant de comparer la proprioception entre une articulation lésée et une articulation non lésées chez des patients hypermobiles n'ayant eu que des lésions unilatérales afin de vérifier l'implication des étirements excessifs sur la proprioception.

Conclusion

Les travaux de cette thèse ont permis de montrer qu'il était important pour les patients atteints d'un SEDh que soient évalués la douleur, la fatigue et les troubles du sommeil ainsi que les troubles musculosquelettiques et ce malgré une variabilité phénotypique importante. Ils ont également montré qu'un programme de réadaptation était une option thérapeutique pertinente et efficace pour la prise en charge du SEDh, mais qu'il était tout de même nécessaire de développer une stratégie de prise en charge après le programme afin d'assurer le maintien des bénéfices. Enfin ces travaux ont mis en évidence la présence de contraintes mécaniques ventilatoires à l'exercice chez les patients atteints d'un SEDh, ainsi qu'une perception du volume pulmonaire réduite et difficultés accrues à réguler la ventilation lors de la réalisation d'une tâche cognitive. Ces données sont en faveur d'une altération du régime ventilatoire dans le SEDh qui pourrait participer à l'intolérance à l'exercice. L'ensemble de ces résultats, par le biais d'une meilleure compréhension de la maladie et la validation d'outils thérapeutiques, apporte des éléments essentiels pour l'optimisation de la prise en charge du SEDh.

Perspectives

Certains auteurs ont souligné la nécessité de développer un ensemble de mesures spécifiques pour les troubles liés à l'hypermobilité (Scheper et al., 2016). Ceci semble effectivement nécessaire afin de permettre la recherche de liens entre les différents symptômes dans le SEDh et plus largement dans les TSH. Afin de mieux comprendre les mécanismes qui lient la grande variété de symptômes observés, il semble nécessaire de mener une vaste étude, multicentrique et exhaustive, et qui permettrait même en cas de modification de la classification des TSH, d'utiliser les données pour établir des liens entre les manifestations. Tout ceci nécessiterait cependant une homogénéisation des évaluations au préalable et représente un travail très important qui devrait être mené au niveau international.

En s'appuyant sur les résultats des études sur le stage de réadaptation, il serait désormais intéressant de rechercher la meilleure forme de prise en charge pour les patients avec un SEDh (hospitalisation, ambulatoire ou téléréadaptation). Les volumes horaires et leur répartition sur la durée du programme ainsi que le contenu sont également des points à étudier. Des stratégies de suivi à long terme pour maintenir les bénéfices du programme de réadaptation devront faire l'objet d'une validation scientifique.

D'autres études sont nécessaires pour analyser la physiologie respiratoire à l'exercice et au repos chez les patients atteints d'un SEDh, afin de tenter de comprendre les causes des dysfonctions mises en évidences dans ce travail. Une étude complète sur la physiologie respiratoire de ces patients comprenant des explorations fonctionnelles respiratoires (avec pléthysmographie et capacité de diffusion), une épreuve d'effort cardiopulmonaire avec des manœuvres de capacité inspiratoire et un test de provocation de l'hyperventilation semblerait appropriée. La mise en relation de l'ensemble de ces données pourrait fournir des éléments clefs dans la compréhension des dysfonctions respiratoires dans le SEDh.

L'évaluation de la perception du volume pulmonaire pourrait être développée pour d'autres populations (comme les patients atteints de BPCO ou d'hyperventilation) ou chez des sujets sains afin de permettre l'établissement de normes ou l'étude de l'influence de différents facteurs tels que le sexe, l'âge ou l'IMC. L'influence de certains sports ou loisirs devrait également être explorée. Cette méthode pourrait être utilisée pour évaluer les effets d'un travail respiratoire sur la perception du volume pulmonaire et ses effets sur une symptomatologie ou sur une performance sportive.

Bibliographie

Amatya, B., Khan, F., & Galea, M. (2019). Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012732.pub2

American Thoracic Society & American College of Chest Physicians. (2003). ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 167*(2), 211-277. https://doi.org/10.1164/rccm.167.2.211

Anderson, L., & Taylor, R. S. (2014). Cardiac rehabilitation for people with heart disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021*(12). https://doi.org/10.1002/14651858.CD011273.pub2

Arthur, K., Caldwell, K., Forehand, S., & Davis, K. (2016). Pain control methods in use and perceived effectiveness by patients with Ehlers–Danlos syndrome: a descriptive study. *Disability and Rehabilitation, 38*(11), 1063-1074. https://doi.org/10.3109/09638288.2015.1092175

ATS. (2002). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 166*(1), 111-117. https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102

Aubry-Rozier, B., Schwitzguebel, A., Valerio, F., Tanniger, J., Paquier, C., Berna, C., Hügle, T., & Benaim, C. (2021). Are patients with hypermobile Ehlers–Danlos syndrome or hypermobility spectrum disorder so different? *Rheumatology International, 41*(10), 1785-1794. https://doi.org/10.1007/s00296-021-04968-3

Ayres, J. G., Pope, F. M., Reidy, J. F., & Clark, T. J. (1985). Abnormalities of the lungs and thoracic cage in the Ehlers-Danlos syndrome. *Thorax, 40*(4), 300-305. https://doi.org/10.1136/thx.40.4.300

Baeza-Velasco, C., Bourdon, C., Montalescot, L., de Cazotte, C., Pailhez, G., Bulbena, A., & Hamonet, C. (2018a). Low- and high-anxious hypermobile Ehlers–Danlos syndrome patients: comparison of psychosocial and health variables. *Rheumatology International, 38*(5), 871-878. https://doi.org/10.1007/s00296-018-4003-7

Baeza-Velasco, C., Bulbena, A., Polanco-Carrasco, R., & Jaussaud, R. (2019). Cognitive, emotional, and behavioral considerations for chronic pain management in the Ehlers–Danlos syndrome hypermobility-type: a narrative review. *Disability and Rehabilitation, 41*(9), 1110-1118. https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1419294

Baeza-Velasco, C., Cohen, D., Hamonet, C., Vlamynck, E., Diaz, L., Cravero, C., Cappe, E., & Guinchat, V. (2018b). Autism, Joint Hypermobility-Related Disorders and Pain. *Frontiers in Psychiatry, 9*. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00656

Baeza-Velasco, C., Gély-Nargeot, M. C., Bulbena Vilarrasa, A., & Bravo, J. F. (2011a). Joint hypermobility syndrome: problems that require psychological intervention. *Rheumatology International, 31*(9), 1131-1136. https://doi.org/10.1007/s00296-011-1839-5

Baeza-Velasco, C., Gely-Nargeot, M.-C., Vilarrasa, A. B., Fenetrier, C., & Bravo, J. F. (2011b). Association between Psychopathological Factors and Joint Hypermobility Syndrome in a Group of Undergraduates from a French University. *The International Journal of Psychiatry in Medicine, 41*(2), 187-201. https://doi.org/10.2190/PM.41.2.g

Bascom, R., Dhingra, R., & Francomano, C. A. (2021a). Respiratory manifestations in the EHLERS–DANLOS syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, ajmg.c.31953. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31953

Bascom, R., Dhingra, R., Francomano, C. A., & Schubart, J. R. (2021b). A CASE–CONTROL study of respiratory medication and CO-OCCURRING gastrointestinal prescription burden among persons with EHLERS–DANLOS syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, ajmg.c.31947. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31947

Bates, A. V., McGregor, A. H., & Alexander, C. M. (2021). Prolonged standing behaviour in people with joint hypermobility syndrome. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *22*(1), 1005. https://doi.org/10.1186/s12891-021-04744-1

Bathen, T., Hångmann, A. B., Hoff, M., Andersen, L. Ø., & Rand-Hendriksen, S. (2013). Multidisciplinary treatment of disability in ehlers-danlos syndrome hypermobility type/hypermobility syndrome: A pilot study using a combination of physical and cognitive-behavioral therapy on 12 women. *American Journal of Medical Genetics Part A, 161*(12), 3005-3011. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36060

Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry, 4*, 561-571. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004

Beda, A., Jandre, F. C., Phillips, D. I. W., Giannella-Neto, A., & Simpson, D. M. (2007). Heart-rate and blood-pressure variability during psychophysiological tasks involving speech: Influence of respiration. *Psychophysiology, 44*(5), 767-778. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00542.x

Beighton, P., de Paepe, A., Danks, D., Finidori, G., Gedde-Dahl, T., Goodman, R., Hall, J. G., Hollister, D. W., Horton, W., McKusick, V. A., Opitz, J. M., Pope, F. M., Pyeritz, R. E., Rimoin, D. L., Sillence, D., Spranger, J. W., Thompson, E., Tsipouras, P., Viljoen, D., … Reynolds, J. F. (1988). International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *American Journal of Medical Genetics, 29*(3), 581-594. https://doi.org/10.1002/ajmg.1320290316

Beighton, P., & Horan, F. (1969). Orthopaedic aspects of the Ehlers-Danlos syndrome. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, *51*(3), 444-453.

Beighton, P., Paepe, A. D., Steinmann, B., Tsipouras, P., & Wenstrup, R. J. (1998). Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *American Journal of Medical Genetics, 77*(1), 31-37. https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19980428)77:1<31::AID-AJMG8>3.0.CO;2-O

Beighton, P., Solomon, L., & Soskolne, C. L. (1973). Articular mobility in an African population. *Annals of the Rheumatic Diseases, 32*(5), 413-418. https://doi.org/10.1136/ard.32.5.413

Bénistan, K. (2018). Les syndromes d'Ehlers–Danlos : classification, diagnostics différentiels et traitements. *Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement*, *19*(4), 161-165. https://doi.org/10.1016/j.douler.2018.07.010

Bénistan, K., & Gillas, F. (2020). Pain in Ehlers-Danlos syndromes. *Joint Bone Spine*, *87*(3), 199-201. https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.09.011

Bénistan, K., & Martinez, V. (2019). Pain in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: New insights using new criteria. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, *179*(7), 1226-1234. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61175

Bennett, S. E., Walsh, N., Moss, T., & Palmer, S. (2019a). The lived experience of Joint Hypermobility and Ehlers-Danlos Syndromes: a systematic review and thematic synthesis. *Physical Therapy Reviews, 24*(1-2), 12-28. https://doi.org/10.1080/10833196.2019.1590674

Bennett, S. E., Walsh, N., Moss, T., & Palmer, S. (2019b). Understanding the psychosocial impact of joint hypermobility syndrome and Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type: a qualitative interview study. *Disability and Rehabilitation*, 1-10. https://doi.org/10.1080/09638288.2019.1641848

Bennett, S. E., Walsh, N., Moss, T., & Palmer, S. (2021). Developing a self-management intervention to manage hypermobility spectrum disorders (HSD) and hypermobile

Ehlers-Danlos syndrome (hEDS): an analysis informed by behaviour change theory. *Disability and Rehabilitation*, 1-10. https://doi.org/10.1080/09638288.2021.1933618

Bentall, R. P., Wood, G. C., Marrinan, T., Deans, C., & Edwards, R. H. T. (1993). A brief mental fatigue questionnaire. *British Journal of Clinical Psychology*, *32*(3), 375-377. https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1993.tb01070.x

Berglund, B., Mattiasson, A.-C., & Nordstrom, G. (2003). Acceptance of disability and sense of coherence in individuals with Ehlers-Danlos syndrome. *Journal of Clinical Nursing*, *12*(5), 770-777. https://doi.org/10.1046/j.1365-2702.2003.00776.x

Berglund, B., Nordström, G., Hagberg, C., & Mattiasson, A.-C. (2005). Foot pain and disability in individuals with Ehlers – Danlos syndrome (EDS): Impact on daily life activities. *Disability and Rehabilitation*, *27*(4), 164-169. https://doi.org/10.1080/09638280400009352

Berglund, B., Nordström, G., & Lützén, K. (2000). Living a restricted life with Ehlers-Danlos Syndrome (EDS). *International Journal of Nursing Studies*, *37*(2), 111-118. https://doi.org/10.1016/S0020-7489(99)00067-X

Berglund, B., Pettersson, C., Pigg, M., & Kristiansson, P. (2015). Self-reported quality of life, anxiety and depression in individuals with Ehlers-Danlos syndrome (EDS): a questionnaire study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *16*(1). https://doi.org/10.1186/s12891-015-0549-7

Bergner, M., Bobbitt, R. A., Carter, W. B., & Gilson, B. S. (1981). The Sickness Impact Profile: Development and Final Revision of a Health Status Measure: *Medical Care*, *19*(8), 787-805. https://doi.org/10.1097/00005650-198108000-00001

Bocéréan, C., & Dupret, E. (2014). A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a large sample of French employees. *BMC Psychiatry*, *14*(1). https://doi.org/10.1186/s12888-014-0354-0

Borg, G. A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *14*(5), 377-381.

Boulding, R., Stacey, R., Niven, R., & Fowler, S. J. (2016). Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. *European Respiratory Review*, *25*(141), 287-294. https://doi.org/10.1183/16000617.0088-2015

Bovet, C., Carlson, M., & Taylor, M. (2016). Quality of life, unmet needs, and iatrogenic injuries in rehabilitation of patients with Ehlers-Danlos Syndrome hypermobility type/Joint Hypermobility Syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, *170*(8), 2044-2051. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37774

Bowen, J. M., Sobey, G. J., Burrows, N. P., Colombi, M., Lavallee, M. E., Malfait, F., & Francomano, C. A. (2017). Ehlers-Danlos syndrome, classical type. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, *175*(1), 27-39. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31548

Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2006). Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nature Protocols*, *1*(5), 2277-2281. https://doi.org/10.1038/nprot.2006.390

Brady, A. F., Demirdas, S., Fournel-Gigleux, S., Ghali, N., Giunta, C., Kapferer-Seebacher, I., Kosho, T., Mendoza-Londono, R., Pope, M. F., Rohrbach, M., Van Damme, T., Vandersteen, A., van Mourik, C., Voermans, N., Zschocke, J., & Malfait, F. (2017). The Ehlers-Danlos syndromes, rare types. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, *175*(1), 70-115. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31550

Bravo, J. F., & Wolff, C. (2006). Clinical study of hereditary disorders of connective tissues in a Chilean population: Joint hypermobility syndrome and vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, *54*(2), 515-523. https://doi.org/10.1002/art.21557

Bulbena, A., Baeza-Velasco, C., Bulbena-Cabré, A., Pailhez, G., Critchley, H., Chopra, P., Mallorquí-Bagué, N., Frank, C., & Porges, S. (2017). Psychiatric and psychological aspects in the Ehlers-Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, *175*(1), 237-245. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31544

Bulbena, A., Pailhez, G., Bulbena-Cabré, A., Mallorquí-Bagué, N., & Baeza-Velasco, C. (2015). Joint Hypermobility, Anxiety and Psychosomatics: Two and a Half Decades of Progress Toward a New Phenotype. *Advances in Psychosomatic Medicine*, *34*, 143-157. https://doi.org/10.1159/000369113

Buryk-Iggers, S., Mittal, N., Santa Mina, D., Adams, S. C., Englesakis, M., Rachinsky, M., Lopez-Hernandez, L., Hussey, L., McGillis, L., McLean, L., Laflamme, C., Rozenberg, D., & Clarke, H. (2022). Exercise and Rehabilitation in People With Ehlers-Danlos Syndrome: A Systematic Review. *Archives of Rehabilitation Research and Clinical Translation*, 100189. https://doi.org/10.1016/j.arrct.2022.100189

Butler, S. J., Desveaux, L., Lee, A. L., Beauchamp, M. K., Brusco, N. K., Wang, W., Goldstein, R. S., & Brooks, D. (2020). Randomized controlled trial of community-based, post-rehabilitation exercise in COPD. *Respiratory Medicine*, *174*, 106195. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106195

Byers, P. H., Belmont, J., Black, J., De Backer, J., Frank, M., Jeunemaitre, X., Johnson, D., Pepin, M., Robert, L., Sanders, L., & Wheeldon, N. (2017). Diagnosis, natural history,

and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, 175*(1), 40-47. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31553

Campbell, S. C. (1982). A comparison of the maximum voluntary ventilation with the forced expiratory volume in one second: an assessment of subject cooperation. *Journal of Occupational Medicine.: Official Publication of the Industrial Medical Association, 24*(7), 531-533.

Castori, M., Camerota, F., Celletti, C., Danese, C., Santilli, V., Saraceni, V. M., & Grammatico, P. (2010). Natural history and manifestations of the hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome: A pilot study on 21 patients. *American Journal of Medical Genetics Part A, 152A*(3), 556-564. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33231

Castori, M., Morlino, S., Celletti, C., Celli, M., Morrone, A., Colombi, M., Camerota, F., & Grammatico, P. (2012). Management of pain and fatigue in the joint hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type): Principles and proposal for a multidisciplinary approach. *American Journal of Medical Genetics Part A, 158A*(8), 2055-2070. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35483

Castori, M., Morlino, S., Celletti, C., Ghibellini, G., Bruschini, M., Grammatico, P., Blundo, C., & Camerota, F. (2013). Re-writing the natural history of pain and related symptoms in the joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *American Journal of Medical Genetics Part A, 161*(12), 2989-3004. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36315

Castori, M., Tinkle, B., Levy, H., Grahame, R., Malfait, F., & Hakim, A. (2017). A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, 175*(1), 148-157. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31539

Celletti, C., Borsellino, B., Castori, M., Censi, F., Calcagnini, G., Camerota, F., & Strano, S. (2020). A new insight on postural tachycardia syndrome in 102 adults with hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome/hypermobility spectrum disorder. *Monaldi Archives for Chest Disease, 90*(2). https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1286

Celletti, C., & Camerota, F. (2013). The multifaceted and complex hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility Type): Evaluation and management through a rehabilitative approach. *La Clinica Terapeutica, 4*, e325-e335. https://doi.org/10.7417/CT.2013.1597

Celletti, C., Castori, M., La Torre, G., & Camerota, F. (2013a). Evaluation of Kinesiophobia and Its Correlations with Pain and Fatigue in Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility Type. *BioMed Research International*, *2013*, 1-7. https://doi.org/10.1155/2013/580460

Celletti, C., Galli, M., Cimolin, V., Castori, M., Albertini, G., & Camerota, F. (2012). Relationship between fatigue and gait abnormality in Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility type. *Research in Developmental Disabilities*, *33*(6), 1914-1918. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.06.018

Celletti, C., Galli, M., Cimolin, V., Castori, M., Tenore, N., Albertini, G., & Camerota, F. (2013b). Use of the Gait Profile Score for the evaluation of patients with joint hypermobility syndrome/Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type. *Research in Developmental Disabilities*, *34*(11), 4280-4285. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.09.019

Chan, C., Krahe, A., Lee, Y. T., & Nicholson, L. L. (2019). Prevalence and frequency of self-perceived systemic features in people with joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. *Clinical Rheumatology*, *38*(2), 503-511. https://doi.org/10.1007/s10067-018-4296-7

Charloux, A., Cayetanot, F., Pistea, C., & Bodineau, L. (2021). Régulation de la ventilation : physiologie et explorations. *EMC - Pneumologie*, *32*(1), 1-14 [Article 6-000-A-73].

Chaudhuri, A., & Behan, P. O. (2004). Fatigue in neurological disorders. *Lancet (London, England)*, *363*(9413), 978-988. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15794-2

Chohan, K., Mittal, N., McGillis, L., Lopez-Hernandez, L., Camacho, E., Rachinsky, M., Mina, D. S., Reid, W. D., Ryan, C. M., Champagne, K. A., Orchanian-Cheff, A., Clarke, H., & Rozenberg, D. (2021). A review of respiratory manifestations and their management in Ehlers-Danlos syndromes and hypermobility spectrum disorders. *Chronic Respiratory Disease*, *18*, 147997312110253. https://doi.org/10.1177/14799731211025313

Chopra, P., Tinkle, B., Hamonet, C., Brock, I., Gompel, A., Bulbena, A., & Francomano, C. (2017). Pain management in the Ehlers-Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, *175*(1), 212-219. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31554

Cimolin, V., Galli, M., Vismara, L., Grugni, G., Camerota, F., Celletti, C., Albertini, G., Rigoldi, C., & Capodaglio, P. (2011). Gait pattern in two rare genetic conditions characterized by muscular hypotonia: Ehlers–Danlos and Prader–Willi syndrome.

Research in Developmental Disabilities, *32*(5), 1722-1728. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.02.028

Clark, C. J., Clark, S., Dorey, C., & Williams, J. (2016). Correlation of the functional difficulties questionnaire (FDQ-9) with dynamic balance using the SMART instrumented wobbleboard. *Physical Therapy in Sport*, *21*, 68-74. https://doi.org/10.1016/j.ptsp.2016.06.007

Clark, C. J., & Simmonds, J. V. (2011). An exploration of the prevalence of hypermobility and joint hypermobility syndrome in Omani women attending a hospital physiotherapy service: Exploring the Prevalence of Joint Hypermobility Syndrome. *Musculoskeletal Care*, *9*(1), 1-10. https://doi.org/10.1002/msc.184

Clayton, H. A., Jones, S. A. H., & Henriques, D. Y. P. (2015). Proprioceptive precision is impaired in Ehlers–Danlos syndrome. *SpringerPlus*, *4*(1). https://doi.org/10.1186/s40064-015-1089-1

Copetti, M., Morlino, S., Colombi, M., Grammatico, P., Fontana, A., & Castori, M. (2019). Severity classes in adults with hypermobile Ehlers–Danlos syndrome/hypermobility spectrum disorders: a pilot study of 105 Italian patients. *Rheumatology*. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez029

Corrado, B., & Ciardi, G. (2018). Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and rehabilitation: taking stock of evidence based medicine: a systematic review of the literature. *Journal of Physical Therapy Science*, *30*(6), 843-847. https://doi.org/10.1589/jpts.30.847

Csecs, J. L. L., Dowell, N. G., Savage, G. K., Iodice, V., Mathias, C. J., Critchley, H. D., & Eccles, J. A. (2021). Variant connective tissue (joint hypermobility) and dysautonomia are associated with multimorbidity at the intersection between physical and psychological health. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, ajmg.c.31957. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31957

Cypel, D. (2019). Gleno-humeral abduction measurement in patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, *105*(2), 287-290. https://doi.org/10.1016/j.otsr.2018.12.007

Dalkey, N., & Helmer, O. (1963). An Experimental Application of the DELPHI Method to the Use of Experts. *Management Science*, *9*(3), 458-467. https://doi.org/10.1287/mnsc.9.3.458

De Paepe, A., & Malfait, F. (2012). The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clinical Genetics*, *82*(1), 1-11. https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01858.x

De Wandele, I., Calders, P., Peersman, W., Rimbaut, S., De Backer, T., Malfait, F., De Paepe, A., & Rombaut, L. (2014a). Autonomic symptom burden in the hypermobility type of Ehlers–Danlos syndrome: A comparative study with two other EDS types, fibromyalgia, and healthy controls. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *44*(3), 353-361. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.013

De Wandele, I., Hermans, L., Rombaut, L., Meeus, M., Brusselmans, G., Malfait, F., De Paepe, A., & Calders, P. (2014b). Endogenous pain modulation in the Ehlers–Danlos syndrome, hypermobility type. *Osteoarthritis and Cartilage*, *22*, S409-S410. https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.02.771

De Wandele, I., Rombaut, L., De Backer, T., Peersman, W., Da Silva, H., De Mits, S., De Paepe, A., Calders, P., & Malfait, F. (2016). Orthostatic intolerance and fatigue in the hypermobility type of Ehlers-Danlos Syndrome. *Rheumatology*, *55*(8), 1412-1420. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew032

De Wandele, I., Rombaut, L., Leybaert, L., Van de Borne, P., De Backer, T., Malfait, F., De Paepe, A., & Calders, P. (2014c). Dysautonomia and its underlying mechanisms in the hypermobility type of Ehlers–Danlos syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *44*(1), 93-100. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.12.006

De Wandele, I., Rombaut, L., Malfait, F., De Backer, T., De Paepe, A., & Calders, P. (2013). Clinical heterogeneity in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos Syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, *34*(3), 873-881. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.11.018

Demmler, J. C., Atkinson, M. D., Reinhold, E. J., Choy, E., Lyons, R. A., & Brophy, S. T. (2019). Diagnosed prevalence of Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorder in Wales, UK: a national electronic cohort study and case–control comparison. *BMJ Open*, *9*(11), e031365. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031365

Diamond, I. R., Grant, R. C., Feldman, B. M., Pencharz, P. B., Ling, S. C., Moore, A. M., & Wales, P. W. (2014). Defining consensus: A systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *Journal of Clinical Epidemiology*, *67*(4), 401-409. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.12.002

Dogra, S., Good, J., Buman, M. P., Gardiner, P. A., Stickland, M. K., & Copeland, J. L. (2018). Movement behaviours are associated with lung function in middle-aged and older adults: a cross-sectional analysis of the Canadian longitudinal study on aging. *BMC Public Health*, *18*(1), 818. https://doi.org/10.1186/s12889-018-5739-4

Dupuy, E. G., & Decker, L. M. (2018). Modification des stratégies de régulation posturale dans le syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile (SEDh). *Neurophysiologie Clinique*, *48*(6), 327. https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.10.041

Dupuy, E. G., Leconte, P., Vlamynck, E., Sultan, A., Chesneau, C., Denise, P., Besnard, S., Bienvenu, B., & Decker, L. M. (2017). Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type: Impact of Somatosensory Orthoses on Postural Control (A Pilot Study). *Frontiers in Human Neuroscience*, *11*, 283. https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00283

Dutschmann, M., Jones, S. E., Subramanian, H. H., Stanic, D., & Bautista, T. G. (2014). The physiological significance of postinspiration in respiratory control. In *Progress in Brain Research* (Vol. 212, p. 113-130). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63488-7.00007-0

dwerne. (2022). *dwerne/Sensirion_SFM3000_arduino* [C++]. https://github.com/dwerne/Sensirion_SFM3000_arduino (Original work published 2017)

Eller-Vainicher, C., Bassotti, A., Imeraj, A., Cairoli, E., Ulivieri, F. M., Cortini, F., Dubini, M., Marinelli, B., Spada, A., & Chiodini, I. (2016). Bone involvement in adult patients affected with Ehlers-Danlos syndrome. *Osteoporosis International*, *27*(8), 2525-2531. https://doi.org/10.1007/s00198-016-3562-2

Engelbert, R. H. H., Juul-Kristensen, B., Pacey, V., de Wandele, I., Smeenk, S., Woinarosky, N., Sabo, S., Scheper, M. C., Russek, L., & Simmonds, J. V. (2017). The evidence-based rationale for physical therapy treatment of children, adolescents, and adults diagnosed with joint hypermobility syndrome/hypermobile Ehlers Danlos syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, *175*(1), 158-167. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31545

Ericson, W. B., & Wolman, R. (2017). Orthopaedic management of the Ehlers-Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, *175*(1), 188-194. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31551

Fikree, A., Chelimsky, G., Collins, H., Kovacic, K., & Aziz, Q. (2017). Gastrointestinal involvement in the Ehlers-Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, *175*(1), 181-187. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31546

French, D. J., Roach, P. J., & Mayes, S. (2002). Peur du mouvement chez des accidentés du travail: L'Échelle de Kinésiophobie de Tampa (EKT). *Canadian Journal of Behavioural*

Science / Revue Canadienne Des Sciences Du Comportement, *34*(1), 28-33. https://doi.org/10.1037/h0087152

Galli, M., Cimolin, V., Rigoldi, C., Castori, M., Celletti, C., Albertini, G., & Camerota, F. (2011a). Gait strategy in patients with Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type: A kinematic and kinetic evaluation using 3D gait analysis. *Research in Developmental Disabilities*, *32*(5), 1663-1668. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.02.018

Galli, M., Rigoldi, C., Celletti, C., Mainardi, L., Tenore, N., Albertini, G., & Camerota, F. (2011b). Postural analysis in time and frequency domains in patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, *32*(1), 322-325. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.10.009

Gelse, K. (2003). Collagens—structure, function, and biosynthesis. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *55*(12), 1531-1546. https://doi.org/10.1016/j.addr.2003.08.002

Geneen, L. J., Moore, R. A., Clarke, C., Martin, D., Colvin, L. A., & Smith, B. H. (2017). Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2020*(2). https://doi.org/10.1002/14651858.CD011279.pub3

Gensemer, C., Burks, R., Kautz, S., Judge, D. P., Lavallee, M., & Norris, R. A. (2020). Hypermobile EHLERS-DANLOS syndromes: Complex phenotypes, challenging diagnoses, and poorly understood causes. *Developmental Dynamics*. https://doi.org/10.1002/dvdy.220

Gentile, S., Delaroziere, J. C., Favre, F., Sambuc, R., & San Marco, J. L. (2003). Validation of the French « multidimensional fatigue inventory » (MFI 20). *European Journal of Cancer Care*, *12*(1), 58-64. https://doi.org/10.1046/j.1365-2354.2003.00295.x

Glans, M. R., Thelin, N., Humble, M. B., Elwin, M., & Bejerot, S. (2022). The Relationship Between Generalised Joint Hypermobility and Autism Spectrum Disorder in Adults: A Large, Cross-Sectional, Case Control Comparison. *Frontiers in Psychiatry*, *12*, 803334. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.803334

Graham, B. L., Steenbruggen, I., Miller, M. R., Barjaktarevic, I. Z., Cooper, B. G., Hall, G. L., Hallstrand, T. S., Kaminsky, D. A., McCarthy, K., McCormack, M. C., Oropez, C. E., Rosenfeld, M., Stanojevic, S., Swanney, M. P., & Thompson, B. R. (2019). Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *200*(8), e70-e88. https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST

Grassmann, M., Vlemincx, E., von Leupoldt, A., Mittelstädt, J. M., & Van den Bergh, O. (2016). Respiratory Changes in Response to Cognitive Load: A Systematic Review. *Neural Plasticity*, *2016*, 1-16. https://doi.org/10.1155/2016/8146809

Guenette, J. A., Chin, R. C., Cory, J. M., Webb, K. A., & O'Donnell, D. E. (2013). Inspiratory Capacity during Exercise: Measurement, Analysis, and Interpretation. *Pulmonary Medicine*, *2013*, 1-13. https://doi.org/10.1155/2013/956081

Hakim, A., De Wandele, I., O'Callaghan, C., Pocinki, A., & Rowe, P. (2017a). Chronic fatigue in Ehlers-Danlos syndrome-Hypermobile type. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, *175*(1), 175-180. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31542

Hakim, A. J., & Grahame, R. (2003). A simple questionnaire to detect hypermobility: an adjunct to the assessment of patients with diffuse musculoskeletal pain. *International Journal of Clinical Practice*, *57*(3), 163-166.

Hakim, A., O'Callaghan, C., De Wandele, I., Stiles, L., Pocinki, A., & Rowe, P. (2017b). Cardiovascular autonomic dysfunction in Ehlers-Danlos syndrome-Hypermobile type. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, *175*(1), 168-174. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31543

Halverson, C. M. E., Clayton, E. W., Garcia Sierra, A., & Francomano, C. (2021). Patients with EHLERS–DANLOS syndrome on the diagnostic odyssey: Rethinking complexity and difficulty as a hero's journey. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, *187*(4), 416-424. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31935

Hamonet, C., & Brock, I. (2015). Joint mobility and Ehlers-Danlos syndrome, (EDS) new data based on 232 cases. *Journal of Arthritis*, *04*(02). https://doi.org/10.4172/2167-7921.1000148

Hamonet, C., Vienne, M., Leroux, C., Letinaud, M. P., Paumier, J., Dehecq, B., Metlaine, A., Brock, I., & Bird, F. M. (2016). Manifestations respiratoires dans le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED). Nouveaux apports thérapeutiques. *Journal de Réadaptation Médicale : Pratique et Formation en Médecine Physique et de Réadaptation*, *36*(1), 56-61. https://doi.org/10.1016/j.jrm.2015.11.002

Harris, J. G., Khiani, S. J., Lowe, S. A., & Vora, S. S. (2013). Respiratory symptoms in children with Ehlers-Danlos syndrome. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, *1*(6), 684-686.

Haut Conseil de la Santé Publique. (2009). *La prise en charge et la protection sociale des personnes atteintes de maladie chronique.*

Henderson, F. C., Austin, C., Benzel, E., Bolognese, P., Ellenbogen, R., Francomano, C. A., Ireton, C., Klinge, P., Koby, M., Long, D., Patel, S., Singman, E. L., & Voermans, N. C. (2017). Neurological and spinal manifestations of the Ehlers-Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, *175*(1), 195-211. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31549

Henry, M., & Baudry, S. (2019). Age-related changes in leg proprioception: implications for postural control. *Journal of Neurophysiology*, *122*(2), 525-538. https://doi.org/10.1152/jn.00067.2019

Hillier, S., Immink, M., & Thewlis, D. (2015). Assessing Proprioception: A Systematic Review of Possibilities. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *29*(10), 933-949. https://doi.org/10.1177/1545968315573055

Hope, L., Juul-Kristensen, B., Løvaas, H., Løvvik, C., & Maeland, S. (2019). Subjective health complaints and illness perception amongst adults with Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers–Danlos Syndrome-HypermobilityType – a cross-sectional study. *Disability and Rehabilitation*, *41*(3), 333-340. https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1390695

IASP. (1994). *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms* (H. Merskey & N. Bogduk, Éds.; 2nd ed). IASP Press.

Jenkins, A. R., Gowler, H., Curtis, F., Holden, N. S., Bridle, C., & Jones, A. W. (2018). Efficacy of supervised maintenance exercise following pulmonary rehabilitation on health care use: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *13*, 257-273. https://doi.org/10.2147/COPD.S150650

Johnson, B. D., Weisman, I. M., Zeballos, R. J., & Beck, K. C. (1999). Emerging Concepts in the Evaluation of Ventilatory Limitation During Exercise. *Chest*, *116*(2), 488-503. https://doi.org/10.1378/chest.116.2.488

Juul-Kristensen, B., Østengaard, L., Hansen, S., Boyle, E., Junge, T., & Hestbaek, L. (2017a). Generalised joint hypermobility and shoulder joint hypermobility, – risk of upper body musculoskeletal symptoms and reduced quality of life in the general population. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *18*(1). https://doi.org/10.1186/s12891-017-1595-0

Juul-Kristensen, B., Schmedling, K., Rombaut, L., Lund, H., & Engelbert, R. H. H. (2017b). Measurement properties of clinical assessment methods for classifying generalized joint hypermobility-A systematic review. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, *175*(1), 116-147. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31540

Kalisch, L., Hamonet, C., Bourdon, C., Montalescot, L., de Cazotte, C., & Baeza-Velasco, C. (2020). Predictors of pain and mobility disability in the hypermobile Ehlers-Danlos syndrome. *Disability and Rehabilitation*, *42*(25), 3679-3686. https://doi.org/10.1080/09638288.2019.1608595

Kamper, S. J., Apeldoorn, A. T., Chiarotto, A., Smeets, R. J., Ostelo, R., Guzman, J., & Van Tulder, M. W. (2014). *Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain (Review).*

Keer, R., & Simmonds, J. (2011). Joint protection and physical rehabilitation of the adult with hypermobility syndrome: *Current Opinion in Rheumatology*, *23*(2), 131-136. https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328342d3af

Kitagawa, T., Matsui, N., & Nakaizumi, D. (2020). Structured Rehabilitation Program for Multidirectional Shoulder Instability in a Patient with Ehlers-Danlos Syndrome. *Case Reports in Orthopedics*, *2020*, 1-4. https://doi.org/10.1155/2020/8507929

Kori, S., Miller, R., & Todd, D. (1990). Kinesiophobia: A new view of chronic pain behavior. *Pain Management*, *3*, 35-43.

Kovacic, K., Chelimsky, T. C., Sood, M. R., Simpson, P., Nugent, M., & Chelimsky, G. (2014). Joint Hypermobility: A Common Association with Complex Functional Gastrointestinal Disorders. *The Journal of Pediatrics*, *165*(5), 973-978. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.07.021

Krahe, A. M., Adams, R. D., & Nicholson, L. L. (2018). Features that exacerbate fatigue severity in joint hypermobility syndrome/Ehlers–Danlos syndrome – hypermobility type. *Disability and Rehabilitation*, *40*(17), 1989-1996. https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1323022

Lacour, B., & Belon, J.-P. (2016). *Physiologie*. Elsevier Masson.

Lam, C. Y., Palsson, O. S., Whitehead, W. E., Sperber, A. D., Tornblom, H., Simren, M., & Aziz, I. (2020). Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders and Health Impairment in Subjects With Hypermobility Spectrum Disorders or Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.02.034

Lange, T., Schmitt, J., Kopkow, C., Rataj, E., Günther, K.-P., & Lützner, J. (2017). What Do Patients Expect From Total Knee Arthroplasty? A Delphi Consensus Study on Patient Treatment Goals. *The Journal of Arthroplasty*, *32*(7), 2093-2099.e1. https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.01.053

Langer, D., Ciavaglia, C. E., Neder, J. A., Webb, K. A., & O'Donnell, D. E. (2014). Lung hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms, clinical implications and treatment. *Expert Review of Respiratory Medicine*, *8*(6), 731-749. https://doi.org/10.1586/17476348.2014.949676

Lépine, J. P., Godchau, M., Brun, P., & Lempérière, T. (1985). Évaluation de l'anxiété et de la dépression chez des patients hospitalisés dans un service de médecine interne. *Annales Medico-Psychologiques*, *143*(2), 175-189.

Leplège, A., Ecosse, E., Pouchot, J., Coste, J., & Perneger, T. V. (2001). *Le questionnaire MOS SF-36: manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores*. Editions ESTEM.

LimeSurvey Project Team & Carsten Schmitz. (2012). *LimeSurvey: An Open Source survey tool*. LimeSurvey Project. http://www.limesurvey.org

Linstone, H. A., & Turoff, M. (1975). *The Delphi method: techniques and applications*. Addison-Wesley Pub. Co., Advanced Book Program.

Luque-Suarez, A., Martinez-Calderon, J., & Falla, D. (2019). Role of kinesiophobia on pain, disability and quality of life in people suffering from chronic musculoskeletal pain: a systematic review. *British Journal of Sports Medicine*, *53*(9), 554-559. https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-098673

Maeland, S., Assmus, J., & Berglund, B. (2011). Subjective health complaints in individuals with Ehlers–Danlos syndrome: A questionnaire study. *International Journal of Nursing Studies*, *48*(6), 720-724. https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2010.10.007

Malfait, F., Francomano, C., Byers, P., Belmont, J., Berglund, B., Black, J., Bloom, L., Bowen, J. M., Brady, A. F., Burrows, N. P., Castori, M., Cohen, H., Colombi, M., Demirdas, S., De Backer, J., De Paepe, A., Fournel-Gigleux, S., Frank, M., Ghali, N., … Tinkle, B. (2017). The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, *175*(1), 8-26. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31552

Marshall, A. L., Smith, B. J., Bauman, A. E., & Kaur, S. (2005). Reliability and validity of a brief physical activity assessment for use by family doctors. *British Journal of Sports Medicine*, *39*(5), 294-297; discussion 294-297. https://doi.org/10.1136/bjsm.2004.013771

Martin, A. (2019). An acquired or heritable connective tissue disorder? A review of hypermobile Ehlers Danlos Syndrome. *European Journal of Medical Genetics*, *62*(7), 103672. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.103672

McCarthy, B., Casey, D., Devane, D., Murphy, K., Murphy, E., & Lacasse, Y. (2015). Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003793.pub3

McGillis, L., Mittal, N., Santa Mina, D., So, J., Soowamber, M., Weinrib, A., Soever, L., Rozenberg, D., Liu, L., Tse, Y., Katz, J., Charames, G. S., Murphy, K., Vadas, P., Slepian, M. P., Walsh, S., Wilson, L., Adler, A., Franzese, A., … Clarke, H. (2020). Utilization of the 2017 diagnostic criteria for hEDS by the Toronto GoodHope Ehlers–Danlos syndrome clinic: A retrospective review. *American Journal of Medical Genetics Part A, 182*(3), 484-492. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61459

Meyer, K. J., Chan, C., Hopper, L., & Nicholson, L. L. (2017). Identifying lower limb specific and generalised joint hypermobility in adults: validation of the Lower Limb Assessment Score. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *18*(1), 514. https://doi.org/10.1186/s12891-017-1875-8

Mienaltowski, M. J., & Birk, D. E. (2014). Structure, Physiology, and Biochemistry of Collagens. In J. Halper (Éd.), *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases* (Vol. 802, p. 5-29). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7893-1_2

Miller, A. J., Stiles, L. E., Sheehan, T., Bascom, R., Levy, H. P., Francomano, C. A., & Arnold, A. C. (2020). Prevalence of hypermobile Ehlers-Danlos syndrome in postural orthostatic tachycardia syndrome. *Autonomic Neuroscience*, *224*, 102637. https://doi.org/10.1016/j.autneu.2020.102637

Milne, K. M., Domnik, N. J., Phillips, D. B., James, M. D., Vincent, S. G., Neder, J. A., & O'Donnell, D. E. (2020). Evaluation of Dynamic Respiratory Mechanical Abnormalities During Conventional CPET. *Frontiers in Medicine*, *7*, 548. https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00548

Molander, P., Novo, M., Hållstam, A., Löfgren, M., Stålnacke, B.-M., & Gerdle, B. (2020). Ehlers–Danlos Syndrome and Hypermobility Syndrome Compared with Other Common Chronic Pain Diagnoses—A Study from the Swedish Quality Registry for Pain Rehabilitation. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(7), 2143. https://doi.org/10.3390/jcm9072143

Monticone, M., Ambrosini, E., Rocca, B., Foti, C., & Ferrante, S. (2017). Responsiveness and minimal clinically important changes for the Tampa Scale of Kinesiophobia after lumbar fusion during cognitive behavioral rehabilitation. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine, 3*. https://doi.org/10.23736/S1973-9087.16.04362-8

Morgan, A. W., Pearson, S. B., Davies, S., Gooi, H. C., & Bird, H. A. (2007). Asthma and airways collapse in two heritable disorders of connective tissue. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *66*(10), 1369-1373. https://doi.org/10.1136/ard.2006.062224

Mulvey, M. R., Macfarlane, G. J., Beasley, M., Symmons, D. P. M., Lovell, K., Keeley, P., Woby, S., & McBeth, J. (2013). Modest Association of Joint Hypermobility With Disabling and Limiting Musculoskeletal Pain: Results From a Large-Scale General Population-Based Survey: Musculoskeletal Pain and Population Prevalence of JH. *Arthritis Care & Research*, *65*(8), 1325-1333. https://doi.org/10.1002/acr.21979

Murray, B., Yashar, B. M., Uhlmann, W. R., Clauw, D. J., & Petty, E. M. (2013). Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: A characterization of the patients' lived experience. *American Journal of Medical Genetics Part A*, *161*(12), 2981-2988. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36293

Neder, J. A., Berton, D. C., Marillier, M., Bernard, A.-C., & O.Donnell, D. E. (2019). The role of evaluating inspiratory constraints and ventilatory inefficiency in the investigation of dyspnea of unclear etiology. *Respiratory Medicine*, *158*, 6-13. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.09.007

Neder, J. A., Dal Corso, S., Malaguti, C., Reis, S., De Fuccio, M. B., Schmidt, H., Fuld, J. P., & Nery, L. E. (2003). The pattern and timing of breathing during incremental exercise: a normative study. *European Respiratory Journal*, *21*(3), 530-538. https://doi.org/10.1183/09031936.03.00045402

Nicholson, L. L., & Chan, C. (2018). The Upper Limb Hypermobility Assessment Tool: A novel validated measure of adult joint mobility. *Musculoskeletal Science and Practice*, *35*, 38-45. https://doi.org/10.1016/j.msksp.2018.02.006

Nourry, C., Deruelle, F., Fabre, C., Baquet, G., Bart, F., Grosbois, J.-M., Berthoin, S., & Mucci, P. (2006). Evidence of Ventilatory Constraints in Healthy Exercising Prepubescent Children. *Pediatric Pulmonology*, *41*(2), 133-140. https://doi.org/10.1002/ppul.20332

O'Donnell, D. E., Ora, J., Webb, K. A., Laveneziana, P., & Jensen, D. (2009). Mechanisms of activity-related dyspnea in pulmonary diseases. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, *167*(1), 116-132. https://doi.org/10.1016/j.resp.2009.01.010

Omelyanenko, N., Slutsky, L., & Mironov, S. P. (2016). *Connective tissue: histophysiology, biochemistry, molecular biology*.

OMS. (2001). *Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé*. Organisation mondiale de la santé.

OMS. (2021). *Cadre de compétences en réadaptation*. OMS. https://apps.who.int/iris/handle/10665/341494

Palmer, S., Cramp, F., Lewis, R., Gould, G., & Clark, E. M. (2017). Development and initial validation of the Bristol Impact of Hypermobility questionnaire. *Physiotherapy*, *103*(2), 186-192. https://doi.org/10.1016/j.physio.2016.04.002

Palmer, S., Davey, I., Oliver, L., Preece, A., Sowerby, L., & House, S. (2021). The effectiveness of conservative interventions for the management of syndromic hypermobility: a systematic literature review. *Clinical Rheumatology*, *40*(3), 1113-1129. https://doi.org/10.1007/s10067-020-05284-0

Palmer, S., Denner, E., Riglar, M., Scannell, H., Webb, S., & Young, G. (2020). Quantitative measures of tissue mechanics to detect hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility syndrome disorders: a systematic review. *Clinical Rheumatology*, *39*(3), 715-725. https://doi.org/10.1007/s10067-020-04939-2

Palomo-Toucedo, I. C., Leon-Larios, F., Reina-Bueno, M., Vázquez-Bautista, M. del C., Munuera-Martínez, P. V., & Domínguez-Maldonado, G. (2020). Psychosocial Influence of Ehlers–Danlos Syndrome in Daily Life of Patients: A Qualitative Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(17), 6425. https://doi.org/10.3390/ijerph17176425

Pasquini, M., Celletti, C., Berardelli, I., Roselli, V., Mastroeni, S., Castori, M., Biondi, M., & Camerota, F. (2014). Unexpected association between joint hypermobility syndrome/Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type and obsessive–compulsive personality disorder. *Rheumatology International*, *34*(5), 631-636. https://doi.org/10.1007/s00296-013-2901-2

Pedersen, B. K., & Saltin, B. (2015). Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *25*, 1-72. https://doi.org/10.1111/sms.12581

Pennetti, A. (2018). A multimodal physical therapy approach utilizing the Maitland concept in the management of a patient with cervical and lumbar radiculitis and Ehlers–Danlos syndrome-hypermobility type: A case report. *Physiotherapy Theory and Practice*, *34*(7), 559-568. https://doi.org/10.1080/09593985.2017.1422207

Perneger, T. V., Leplège, A., Etter, J.-F., & Rougemont, A. (1995). Validation of a French-language version of the MOS 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) in young healthy adults. *Journal of Clinical Epidemiology*, *48*(8), 1051-1060. https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)00227-H

Piercy, K. L., Troiano, R. P., Ballard, R. M., Carlson, S. A., Fulton, J. E., Galuska, D. A., George, S. M., & Olson, R. D. (2018). The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*, *320*(19), 2020. https://doi.org/10.1001/jama.2018.14854

Plataki, M., Sands, S. A., & Malhotra, A. (2013). Clinical consequences of altered chemoreflex control. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, *189*(2), 354-363. https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.04.020

Porszasz, J., Emtner, M., Goto, S., Somfay, A., Whipp, B. J., & Casaburi, R. (2005). Exercise training decreases ventilatory requirements and exercise-induced hyperinflation at submaximal intensities in patients with COPD. *Chest*, *128*(4), 2025-2034. https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2025

Poundja, J., Fikretoglu, D., Guay, S., & Brunet, A. (2007). Validation of the French Version of the Brief Pain Inventory in Canadian Veterans Suffering from Traumatic Stress. *Journal of Pain and Symptom Management*, *33*(6), 720-726. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2006.09.031

Quanjer, P. H., Stanojevic, S., Cole, T. J., Baur, X., Hall, G. L., Culver, B. H., Enright, P. L., Hankinson, J. L., Ip, M. S. M., Zheng, J., Stocks, J., & the ERS Global Lung Function Initiative. (2012). Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *European Respiratory Journal*, *40*(6), 1324-1343. https://doi.org/10.1183/09031936.00080312

R Core Team. (2017). *R : A Language and environment for statistical computing* (R Foundation for Statistical Computing). http://www.R-project.org/

Remvig, L., Jensen, D. V., & Ward, R. C. (2007). Epidemiology of General Joint Hypermobility and Basis for the Proposed Criteria for Benign Joint Hypermobility Syndrome: Review of the Literature. *The Journal of Rheumatology*, 6.

Reychler, G., De Backer, M., Piraux, E., Poncin, W., & Caty, G. (2021). Physical therapy treatment of hypermobile Ehlers–Danlos syndrome: A systematic review. *American Journal of Medical Genetics Part A*, *185*(10), 2986-2994. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62393

Reychler, G., Liistro, G., Piérard, G. E., Hermanns-Lê, T., & Manicourt, D. (2019). Inspiratory muscle strength training improves lung function in patients with the hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: A randomized controlled trial. *American Journal of Medical Genetics Part A*, *179*(3), 356-364. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61016

Reychler, G., Roeseler, J., & Delguste, P. (2014). *Kinésithérapie respiratoire*. Elsevier Masson.

Road, J. D. (1990). Chest wall afferent output. *Chest*, *97*(3 Suppl), 40S-43S. https://doi.org/10.1378/chest.97.3_supplement.40s

Robbins, S. M., Cossette-Levasseur, M., Kikuchi, K., Sarjeant, J., Shiu, Y., Azar, C., & Hazel, E. M. (2020). Neuromuscular Activation Differences During Gait in Patients With Ehlers-Danlos Syndrome and Healthy Adults. *Arthritis Care & Research*, *72*(11), 1653-1662. https://doi.org/10.1002/acr.24067

Rombaut, L., De Paepe, A., Malfait, F., Cools, A., & Calders, P. (2010a). Joint position sense and vibratory perception sense in patients with Ehlers–Danlos syndrome type III (hypermobility type). *Clinical Rheumatology*, *29*(3), 289-295. https://doi.org/10.1007/s10067-009-1320-y

Rombaut, L., Malfait, F., Cools, A., De Paepe, A., & Calders, P. (2010b). Musculoskeletal complaints, physical activity and health-related quality of life among patients with the Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type. *Disability and Rehabilitation*, *32*(16), 1339-1345. https://doi.org/10.3109/09638280903514739

Rombaut, L., Malfait, F., De Paepe, A., Rimbaut, S., Verbruggen, G., De Wandele, I., & Calders, P. (2011a). Impairment and impact of pain in female patients with Ehlers-Danlos syndrome: A comparative study with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, *63*(7), 1979-1987. https://doi.org/10.1002/art.30337

Rombaut, L., Malfait, F., De Wandele, I., Cools, A., Thijs, Y., De Paepe, A., & Calders, P. (2011b). Medication, Surgery, and Physiotherapy Among Patients With the Hypermobility Type of Ehlers-Danlos Syndrome. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *92*(7), 1106-1112. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.01.016

Rombaut, L., Malfait, F., De Wandele, I., Mahieu, N., Thijs, Y., Segers, P., De Paepe, A., & Calders, P. (2012a). Muscle-tendon tissue properties in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: Muscle Tension and Achilles Tendon Stiffness in EDS-HT Patients. *Arthritis Care & Research*, *64*(5), 766-772. https://doi.org/10.1002/acr.21592

Rombaut, L., Malfait, F., De Wandele, I., Taes, Y., Thijs, Y., De Paepe, A., & Calders, P. (2012b). Muscle mass, muscle strength, functional performance, and physical impairment in women with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Arthritis Care & Research*, *64*(10), 1584-1592. https://doi.org/10.1002/acr.21726

Rombaut, L., Malfait, F., De Wandele, I., Thijs, Y., Palmans, T., De Paepe, A., & Calders, P. (2011c). Balance, gait, falls, and fear of falling in women with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Arthritis Care & Research*, *63*(10), 1432-1439. https://doi.org/10.1002/acr.20557

Russek, L. N., Stott, P., & Simmonds, J. (2019). Recognizing and Effectively Managing Hypermobility-Related Conditions. *Physical Therapy*, *99*(9), 1189-1200. https://doi.org/10.1093/ptj/pzz078

Sacheti, A., Szemere, J., Bernstein, B., Tafas, T., Schechter, N., & Tsipouras, P. (1997). Chronic pain is a manifestation of the Ehlers-Danlos syndrome. *Journal of Pain and Symptom Management*, *14*(2), 88-93. https://doi.org/10.1016/S0885-3924(97)00007-9

Sætre, E., & Eik, H. (2019). Flexible bodies—Restricted lives: A qualitative exploratory study of embodiment in living with joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *Musculoskeletal Care*, *17*(3), 241-248. https://doi.org/10.1002/msc.1407

Safi, F. A., Alyosif, M. A., Imam, S., & Assaly, R. A. (2017). Arytenoid Prolapse in 3 Patients With Ehler-Danlos Syndrome Leading to Respiratory Compromise. *Mayo Clinic Proceedings*, *92*(5), 851-853. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.01.016

Sahin, N., Baskent, A., Cakmak, A., Salli, A., Ugurlu, H., & Berker, E. (2008). Evaluation of knee proprioception and effects of proprioception exercise in patients with benign joint hypermobility syndrome. *Rheumatology International*, *28*(10), 995-1000. https://doi.org/10.1007/s00296-008-0566-z

Scheper, M. C., Juul-Kristensen, B., Rombaut, L., Rameckers, E. A., Verbunt, J., & Engelbert, R. H. (2016). Disability in Adolescents and Adults Diagnosed With Hypermobility-Related Disorders: A Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *97*(12), 2174-2187. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2016.02.015

Scheper, M., Rombaut, L., de Vries, J., De Wandele, I., van der Esch, M., Visser, B., Malfait, F., Calders, P., & Engelbert, R. (2017). The association between muscle strength and activity limitations in patients with the hypermobility type of Ehlers–Danlos syndrome: the impact of proprioception. *Disability and Rehabilitation*, *39*(14), 1391-1397. https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1196396

Schubart, J. R., Schaefer, E., Hakim, A. J., Francomano, C. A., & Bascom, R. (2019). Use of Cluster Analysis to Delineate Symptom Profiles in an Ehlers-Danlos Syndrome Patient Population. *Journal of Pain and Symptom Management*, *58*(3), 427-436. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2019.05.013

Seneviratne, S. L., Maitland, A., & Afrin, L. (2017). Mast cell disorders in Ehlers-Danlos syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, *175*(1), 226-236. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31555

Sharman, T. (2019). Acute Respiratory Failure Secondary to Persistent Lobar Atelectasis in Ehlers-Danlos Syndrome Patient and the Role of Connective Tissue Disease in Altering the Mechanical Properties of the Lungs. *American Journal of Medical Case Reports*, *7*(11), 284-288. https://doi.org/10.12691/ajmcr-7-11-6

Sherwood, L., & Lockhart, A. (2006). *Physiologie humaine* (2e éd). De Boeck.

Simmonds, J. V. (2021). Advances in assessment of hypermobility-related disorders. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, *187*(4), 453-457. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31943

Simmonds, J. V., Herbland, A., Hakim, A., Ninis, N., Lever, W., Aziz, Q., & Cairns, M. (2019). Exercise beliefs and behaviours of individuals with Joint Hypermobility syndrome/Ehlers–Danlos syndrome – hypermobility type. *Disability and Rehabilitation*, *41*(4), 445-455. https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1398278

Şimşek, T. T., & Şimşek, İ. E. (2020). Balance and postural control. In *Comparative Kinesiology of the Human Body* (p. 467-475). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812162-7.00026-6

Singh, S. J., Puhan, M. A., Andrianopoulos, V., Hernandes, N. A., Mitchell, K. E., Hill, C. J., Lee, A. L., Camillo, C. A., Troosters, T., Spruit, M. A., Carlin, B. W., Wanger, J., Pepin, V., Saey, D., Pitta, F., Kaminsky, D. A., McCormack, M. C., MacIntyre, N., Culver, B. H., … Holland, A. E. (2014). An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *European Respiratory Journal*, *44*(6), 1447-1478. https://doi.org/10.1183/09031936.00150414

Smets, E. M. A., Garssen, B., Bonke, B., & De Haes, J. C. J. M. (1995). The multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research*, *39*(3), 315-325. https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-O

Stanitski, D. F., Nadjarian, R., Stanitski, C. L., Bawle, E., & Tsipouras, P. (2000). Orthopaedic Manifestations of Ehlers-Danlos Syndrome: *Clinical Orthopaedics and Related Research*, *376*, 213-221. https://doi.org/10.1097/00003086-200007000-00029

Steinmann, B., Royce, P. M., & Superti-Furga, A. (2002). The Ehlers-Danlos Syndrome. In P. M. Royce & B. Steinmann (Éds.), *Connective tissue and its heritable disorders.* (2nd edition, p. 431-524). Wiley-Liss.

Stöberl, A. S., Gaisl, T., Giunta, C., Sievi, N. A., Singer, F., Möller, A., Rohrbach, M., & Kohler, M. (2019). Obstructive Sleep Apnoea in Children and Adolescents with Ehlers-Danlos Syndrome. *Respiration, 97*(4), 284-291. https://doi.org/10.1159/000494328

Sulli, A., Talarico, R., Scirè, C. A., Avcin, T., Castori, M., Ferraris, A., Frank, C., Grunert, J., Paolino, S., Bombardieri, S., Schneider, M., Smith, V., Cutolo, M., Mosca, M., & Malfait, F. (2018). Ehlers-Danlos syndromes: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open, 4*(Suppl 1), e000790. https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000790

Sun, X.-G., Hansen, J. E., Garatachea, N., Storer, T. W., & Wasserman, K. (2002). Ventilatory Efficiency during Exercise in Healthy Subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 166*(11), 1443-1448. https://doi.org/10.1164/rccm.2202033

Syx, D., De Wandele, I., Rombaut, L., & Malfait, F. (2017). Hypermobility, the Ehlers-Danlos syndromes and chronic pain. *Clinical and Experimental Rheumatology, 35 Suppl 107*(5), 116-122.

Tinkle, B., Castori, M., Berglund, B., Cohen, H., Grahame, R., Kazkaz, H., & Levy, H. (2017). Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, 175*(1), 48-69. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31538

Tinkle, B. T., & Levy, H. P. (2019). Symptomatic Joint Hypermobility. *Medical Clinics of North America, 103*(6), 1021-1033. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.08.002

Tran, S. T., Jagpal, A., Koven, M. L., Turek, C. E., Golden, J. S., & Tinkle, B. T. (2019). Symptom complaints and impact on functioning in youth with hypermobile Ehlers–Danlos syndrome. *Journal of Child Health Care*, 136749351986717. https://doi.org/10.1177/1367493519867174

Van Camp, N., Aerden, T., & Politis, C. (2019). Problems in the orofacial region associated with Ehlers-Danlos and Marfan syndromes: a case series. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2019.11.018

van den Driessen Mareeuw, F. A., Coppus, A. M. W., Delnoij, D. M. J., & de Vries, E. (2020). Capturing the complexity of healthcare for people with Down syndrome in quality indicators - a Delphi study involving healthcare professionals and patient organisations. *BMC Health Services Research, 20*(1). https://doi.org/10.1186/s12913-020-05492-z

van Dixhoorn, J., & Duivenvoorden, H. J. (1985). Efficacy of Nijmegen questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, *29*(2), 199-206. https://doi.org/10.1016/0022-3999(85)90042-X

Voermans, N. C., Knoop, H., Bleijenberg, G., & van Engelen, B. G. (2011). Fatigue is associated with muscle weakness in Ehlers-Danlos syndrome: an explorative study. *Physiotherapy*, *97*(2), 170-174. https://doi.org/10.1016/j.physio.2010.06.001

Voermans, N. C., Knoop, H., van de Kamp, N., Hamel, B. C., Bleijenberg, G., & van Engelen, B. G. (2010). Fatigue Is a Frequent and Clinically Relevant Problem in Ehlers-Danlos Syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *40*(3), 267-274. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2009.08.003

Ware, J. E., & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-ltem Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection. *Medical Care*, *30*(6), 473-483. https://doi.org/10.1097/00005650-199206000-00002

Wasserman, K. (Éd.). (2005). *Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications* (4th ed). Lippincott Williams & Wilkins.

West, J. B., Luks, A. M., & Pradel, J.-L. (2017). *Physiologie respiratoire: l'essentiel*. Maloine.

Wise, R. A., & Brown, C. D. (2005). Minimal Clinically Important Differences in the Six-Minute Walk Test and the Incremental Shuttle Walking Test. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *2*(1), 125-129. https://doi.org/10.1081/COPD-200050527

Zarate, N., Farmer, A., Grahame, R., Mohammed, S., Knowles, C., Scott, S., & Aziz, Q. (2010). Unexplained gastrointestinal symptoms and joint hypermobility: is connective tissue the missing link? *Neurogastroenterology & Motility*, *22*(3), 252-e78. https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2009.01421.x

Zeitoun, J.-D., Lefèvre, J. H., de Parades, V., Séjourné, C., Sobhani, I., Coffin, B., & Hamonet, C. (2013). Functional Digestive Symptoms and Quality of Life in Patients with Ehlers-Danlos Syndromes: Results of a National Cohort Study on 134 Patients. *PLoS ONE*, *8*(11), e80321. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080321

Zhou, Z., Rewari, A., & Shanthanna, H. (2018). Management of chronic pain in Ehlers–Danlos syndrome: Two case reports and a review of literature. *Medicine*, *97*(45), e13115. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000013115

Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *67*(6), 361-370. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

Annexes

Annexe I : Hakimi, A., Bergoin, C., & Mucci, P. (2021). What are the most important symptoms to assess in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome? A questionnaire study based on the Delphi technique. *Disability and Rehabilitation*, 1-7. https://doi.org/10.1080/09638288.2021.2012839

Annexe II : Hakimi, A., Bergoin, C., & Mucci, P. (2020). Immediate and 6-week after effects of a rehabilitation program for Ehlers–Danlos syndrome hypermobile type patients: A retrospective study. *American Journal of Medical Genetics Part A, 182*(10), 2263-2271. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61772

Annexe III : Hakimi, A., Bergoin, C., & Mucci, P. Evidence of ventilatory constraints during exercise in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome. *Submitted version after a first revision to European Journal of Applied Physiology.*

Annexe IV : Hakimi, A., Bergoin, C., De Jesus, A., Hoorelbeke, A., Ramon, P., Florea, O., Fabre, C., & Mucci, P. Immediate effects and 6-months follow-up of a rehabilitation program for patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: a prospective and controlled study. *Prepared manuscript for submission.*

Annexe I

This is an Accepted Manuscript of an article published by Taylor & Francis in ***Disability and Rehabilitation*** *on 18 December 2021, available online:* *https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09638288.2021.2012839."*

Title: What are the most important symptoms to assess in hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome? A questionnaire study based on the Delphi technique.

Authors:

Adrien Hakimi[1,2],

https://orcid.org/0000-0003-2595-9819.

Cyrille Bergoin[2,3]*,

https://orcid.org/0000-0001-6581-1056

Patrick Mucci[1]*,

https://orcid.org/0000-0001-6703-1600

[1] Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, ULR 7369 - URePSSS - Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, F-59000 Lille, France.

[2] Clinique de la Mitterie, Lomme, France.

[3] Cabinet de pneumologie, Tourcoing, France.

* Dr. Cyrille Bergoin and Prof. Patrick Mucci contributed equally to this paper.

Corresponding author:

Adrien Hakimi

URePSSS, Eurasport, 413, avenue Eugène Avinée, 59120 Loos, France.

adrien.hakimi.etu@univ-lille.fr

Abstract:

Purpose: This study aims to determine from questionnaires, submitted to patients with Ehlers-Danlos Syndromes hypermobile type (hEDS), what symptoms they perceive as having the most impact on their well-being and, according to them, what symptoms should be assessed.

Materials and method: Three rounds of online questionnaires were conducted following the Delphi method. The first round allowed us to obtain the most important symptoms to assess according to the patients. The second and third round aimed at ranking the categories according to their order of importance. Establishment of a consensus was evaluated using a Kendall's coefficient of concordance.

Results: A total of 118 responses was analysed for the first round and 87 for the second and the third round. Ten categories were extracted from the first round. Ranking of the ten categories in the second round did not reach consensus ($W = 0.33$, $p < 0.001$) nor did the four most important categories in the third round ($W = 0.43$, $p < 0.001$). However three categories stand out from ranking: "pain", "fatigue and sleep disorders" and "musculoskeletal disorders".

Conclusion: These categories seem to be the most important to assess in patients with hEDS, despite the lack of consensus on this ranking.

Keywords: Delphi Technique; Ehlers-Danlos symptoms; Ehlers-Danlos Syndrome; Joint hypermobility; Symptom Assessment

Introduction

Ehlers-Danlos Syndromes (EDS) are a group of inherited connective tissue disorders mainly characterized by joint hypermobility, skin hyperextensibility, and tissue fragility [1]. These syndromes present a great clinical and genetic heterogeneity and, since 2017, have been classified in 13 subtypes [1]. The most common is the Ehlers-Danlos syndrome hypermobile type (hEDS) of which the diagnosis remains clinical [1,2].

Several authors have investigated symptoms in EDS through questionnaires or clinical assessments and a wide variety of symptoms have been described, both musculoskeletal and non-musculoskeletal [3–8]. This significant phenotypic variability has led to the use of numerous evaluation tools in EDS research. However, the need for studies with a high level of evidence regarding the management of these patients requires the use of appropriate and common tools in order to make comparison possible [9]. For this reason, it is important to know which symptoms the patients would like to see improved and therefore which ones are the most important to assess.

Most studies focus on the severity or the frequency of these symptoms while few explore the impact of these symptoms on quality of life [5,6]. Some Authors have pointed to the lack of studies on the lived experience of these patients [10]. Elements that are most often highlighted in qualitative studies include lack of understanding on the part of health professionals, restrictions in daily life and social stigma [11–13]. To our knowledge, only one study, including teenagers diagnosed with hEDS, has evaluated the relative importance of symptoms [8]. However, this study did not focus on the symptoms that had to be assessed nor on obtaining consensus based on patients' opinions. A few studies have been conducted, mainly using focus groups, in patients with joint hypermobility syndrome (a condition overlapping with hEDS and now belonging to the hypermobility spectrum disorders) [14,15]. Although one study established an assessment tool for JHS patients (the Bristol Impact of Hypermobility), the correspondence with the needs of hEDS patients has not been assessed [15].

Such an evaluation could be conducted using the Delphi method. This method aims to get a consensus on experts' opinions on a given topic [16,17]. Usually, researchers send a questionnaire to a group of respondents and then, based on the results, create a new survey for the same respondents [17]. The Delphi technique is commonly used in a wide variety of fields including the health care sciences [18–20].

The aim of this study was to determine from questionnaires submitted to hEDS patients what symptoms they perceive as having the greatest impact on their well-being and, according to them, what symptoms should be assessed.

Material and methods

Participants

Respondents were recruited through a French national EDS patient's association (SED1+) by means of an email distribution to association's members. All participants were French-speaking. Respondents were excluded, based on the answers to the first questionnaire, if they were not diagnosed by a medical doctor or if they did not specify the EDS subtype. Only unique and complete answers were collected. All other patients diagnosed with EDS were included for the first round of analysis.

All participants gave their online informed consent as part of the first questionnaire. The protocol was approved by the Ethics Committee of the University of Lille.

Study design

This is a questionnaire study based on the Delphi technique with online questionnaires conducted with the LimeSurvey software [21].

The Delphi technique aims to get a consensus on experts' opinions on a given topic [16,17]. For our purpose, the experts are patients with an EDS, and the topic is the determination of the main symptoms that influence their health and which should therefore be assessed.

The study was organized into three rounds, each of which involved a new questionnaire. The first round included the online informed consent, the collection of the e-mail address for further rounds, questions about demographical data, inclusion and exclusion criteria and the main question about symptoms. This round is conducted in order to determine the symptom categories which will be used in the following rounds. After analysis and determination of the symptom categories, the second round consists of having the patients rank the categories obtained during the first round. At the end of this second round, global concordance is calculated in order to see if there is a consensus. If the concordance rate is too low, the least important categories (based on the ranking by participants) are eliminated and a new ordering is proposed with the remaining categories.

First round: establishment of categories

Questions about age and sex were asked on a first questionnaire as well as the following questions (in French) about diagnosis and the main question about symptoms: “Have you been diagnosed with EDS by a medical doctor?”; “Did the diagnosis specify a specific form of EDS, if so which one?”; “How long have you been diagnosed?”; “What are the main symptoms that influence your health and which we should assess?”. Respondents also gave their online informed consent and their email address in order to be contacted for the second round.

After exclusions of respondents who did not fulfil the inclusion and exclusion criteria, the symptom categories from responses at the main question were extracted. For each respondent all symptoms described were noted down. Symptoms were regrouped or separated according to their frequency of appearance in the responses. For example, “headache” was often cited separately from “pain” and these were separated into two distinct categories. The symptom categories were discussed between the authors. They were updated as the responses were collected, and after establishing a first list of categories, the number of responses corresponding to each category were counted. A ranking of symptom categories was established according to their frequency of appearance. The ten most frequent categories were kept for a second round in order to limit the number of possible answers. The demographical and diagnosis-related data were analysed with descriptive statistics in order to define the population.

Second round: first ranking

Once the symptom categories were established, they were sent by email with a request to rank them by importance. Only hEDS participants from the first round were contacted in the second round in order to get a homogeneous population. The other EDS subtypes were excluded.

The ten categories extracted from the first round were presented with a description of what each category contained. For this presentation, categories are listed in an alphabetical order (to avoid response bias) and no information about number of occurrences for each category was given. Participants were asked to rank the categories from the most important to the least important to assess. The question (in French) was, “What are the main symptoms that influence your health and which we should assess? Rank the symptoms from the most important to assess in your opinion to the least important to assess”. An additional box allowed participants to make comments.

For each response, a value was given from 1 (least important) to 10 (most important) for each category according to ranking. The sum and the mean of these values for each category were calculated in order to get the ranking. Concordance was evaluated with R [22] with a Kendall

coefficient of concordance test. A consensus was obtained if $W \geq 0.70$ and $p < 0.05$. If data didn't match conditions for the consensus, the lowest ranked categories were eliminated and a third round was started similar to the second one with only the remaining categories.

Third round: second ranking

The third round is launched only if there is no consensus at the end of the second round. It is similar to the second round after elimination of the lowest ranked categories. At the sending of the third round, a return on the results of the second round was made by giving the average ranking of each category so that the participants were aware of the answers of the whole panel. It was decided not to continue to a fourth round.

Results

First round: establishment of categories

A total of 146 responses was collected. Among these, 28 were excluded for the reasons cited above (see figure 1 for more details on exclusions). Of the remaining 118 respondents, 107 (90.7%) were diagnosed hEDS, 8 (6.8%) were diagnosed classical EDS (cEDS), 2 (1.7%) were diagnosed vascular EDS (vEDS) and 1 (0.8%) was diagnosed kyphoscoliotic EDS (kEDS). Demographical data are presented in table 1. The population has a majority of women (94.1%), more than half of whom are between 40 and 60 years old (56.8 %) and the majority had been diagnosed for 1 to 5 years (54.2%).

With the first analysis of open question responses, 16 categories were established. The following changes were made before the second analysis in order to be as consistent as possible with the responses. As described in the Methods section, "headache" was often cited separately from "pain" and this is why headache and pain are classified as two different categories. It was also decided to integrate musculoskeletal pain in the pain category in order to leave only "mechanical" disorders in the musculoskeletal disorders category. In the same way, respiratory disorders were frequently described by the respondents and were dissociated from the cardiological disorders, which in responses relate more to the autonomic disorders. Walking, proprioception and balance disorders have been gathered together as fatigue and sleep disorders.

In order to get a reduced number of categories for the second round, we had to select categories of symptoms according to the frequency of occurrence of these symptoms. Ten categories are identified and described with symptoms reported in table 2. A last group has all the symptoms

not included in any category and was not used for the second round. The percentage of citation for each category is presented in figure 2.

Second round: first ranking

The second round consisted in ranking the categories extracted from the first round according to their order of importance. Only hEDS patients were contacted for this round. Eighty-seven complete responses were collected over the 107 hEDS contacted (81%) (figure 1).

A value of 10 was assigned to the category ranked as most important, and a value of 1 to the category ranked as least important. The ranking of "the main symptoms that influence your health and which we should assess" is presented in figure 3. The categories in order of mean ranking were; pain (8.7 ± 1.7), fatigue and sleep disorders (7.7 ± 2.3), musculoskeletal disorders (6.9 ± 2.4), walking/proprioception/balance (5.5 ± 2.1), gastro-intestinal disorders (5.1 ± 2.4), headaches (4.8 ± 3.0), cognitive disorders (4.7 ± 2.4), autonomic disorders (4.5 ± 2.3), respiratory disorders (4.0 ± 2.5) and psychological disorders (3.1 ± 2.4).

Using a Kendall's coefficient of concordance on the data, we found $W = 0.33$ with $p < 0.001$ ($s=205504$, $\chi^2=258$, $df=9$, $n=87$, $N=10$). This value is under the cut-off value of 0.7 that would show consensus.

Regarding the mean values for each category and the Kendall's coefficient of concordance, it was decided to keep the four highest ranked categories. Keeping a fifth category (gastro-intestinal) was discussed among the authors. It was decided not to keep it for the third round because of the closeness of its mean to the three following categories and the poor value of concordance for this second round.

Third round: second ranking

As the second round did not lead to a consensus, a third round was conducted keeping only the four categories considered most important. Categories were ranked according to their order of importance. The same respondents as in the second round were contacted (107 hEDS patients). Eighty-seven complete responses were collected (81%) (figure 1).

A value of 4 was assigned to the category ranked as most important, and a value of 1 to the category ranked as least important. The ranking of "the main symptoms that influence your health and which we should assess" is presented in figure 4. The categories in order of mean ranking were; pain (3.5 ± 0.8), fatigue and sleep disorders (2.8 ± 1.0), musculoskeletal disorders (2.2 ± 0.9) and walking/proprioception/balance (1.5 ± 0.8).

Using a Kendall's coefficient of concordance on the data, we found $W = 0.43$ with $p < 0.001$ ($s=16417$, $\chi^2=113$, $df=3$, $n=87$, $N=4$). This value is under the cut-off value of 0.7 that would show consensus.

Discussion

The objective of this study was to determine, from a questionnaire submitted to hEDS patients, what symptoms they perceive as having the most impact on their well-being and, according to them, what symptoms have to be assessed. To our knowledge this is the first study focusing on the importance of symptoms for hEDS patients using the Delphi technique in order to reach a consensus.

The responses obtained in the first round are in agreement with the high phenotypic variability of the hEDS [2–5,23]. A large majority cited pain (88.1%) as well as fatigue and sleep disorders (72.0%) spontaneously, making them relatively common characteristics. This was repeated in the following rounds and these two categories, along with the musculoskeletal disorders, stood out in the second round from the other categories. However, consensus about the most important symptoms to assess according to hEDS patients was not reached, despite a third round conducted with only four categories.

The demographic characteristics found in this study are in accordance with other EDS data as there is a predominance of symptoms in females and as hEDS is the most common EDS subtype [2]. The population in the current study is predominantly between 40 and 60 years old, with a time since diagnosis for more than a half between 1 and 5 years. This is consistent with a late diagnosis which is commonly reported in EDS studies [24,25].

The choice to conduct the second and third rounds only on hEDS patients was made in order to have as homogeneous a population as possible. Respondents indicating that they did not have a particular form of diagnosed EDS were excluded from this study at the beginning.

Musculoskeletal disorders were cited spontaneously by only 39.8% of respondents in the first round as a symptom to be assessed despite the high proportion of hEDS which is characterized by hypermobility. Since musculoskeletal disorders are very frequently reported in hEDS patients [3,5,6], it is surprising that less than one out of two patients spontaneously cited it as a symptom to be evaluated. One possible explanation is that musculoskeletal pain has been classified in the pain category and is therefore not accounted for in the musculoskeletal disorders category.

The respiratory disorders category was cited by 22% of respondents, just after gastro-intestinal disorders (25%) which is a documented symptom category in hEDS [26]. Respiratory symptoms have been relatively poorly studied in hEDS [27], and are often classified with cardiovascular symptoms or as cardiorespiratory symptoms in hEDS studies [3,4,23]. In view of the large number of symptoms in this category spontaneously cited by patients, we preferred to keep this category separate from cardiac symptoms and to associate heart related symptoms (mainly tachycardia, hypotension, and frequency or rhythm disorders) with autonomic symptoms. The indication of respiratory symptoms by about 1/5 of hEDS patients should encourage future studies on this part of the disease.

As underlined for the first round, these results show that there is a great variability in the opinions of hEDS patients about the most important symptom to assess. This is also shown by the concordance rate, which was only 33% in the second round. This suggests that the symptom assessment need to be individualized for each patient. This could take the form, as used here, of a ranking (in order of importance), by the patient, of the different categories of symptoms. This would allow evaluations to be focused on what matters most to the patient without leaving out what practitioners deem necessary. Such an approach would require a new study to evaluate this kind of tool. However, we can note a tendency to recognize three main categories that stand out. These categories are in order “pain”, “fatigue and sleep disorders” and “musculoskeletal disorders”. The “pain” category appears in the first 3 categories for 81.6% of respondents, fatigue and sleep disorders for 64.4% and musculoskeletal disorders for 47.1%. It is interesting to note that these results, based on patients' opinions, correspond to the main factors, pain and fatigue, influencing quality of life found in other studies, based on measurement scales, in adult and young patients with EDS or JHS [3,28–31]. Then follow a group of six categories with a close average ranking score between 4 and 5.5/10, and finally the category psychological disorders with an average of 3.1/10. It is also interesting to note that although the literature has shown frequent and significant associations with various psychological disorders [32,33], this category is classified as the least important to assess. We can see that 65.5% of respondents classified psychological disorders in the last 3 categories to be evaluated. This could raise the question of the acceptance of this symptom category for patients with hEDS. One possible explanation is that patients are not necessarily able to differentiate a psychological disorder from its associated symptoms. Furthermore, the aetiology of many of the symptoms may be physical, psychological or mixed, which is reflected in the high prevalence of subjective health complaints in EDS [34,35], and does not facilitate the identification of the signs of certain

psychological disorders. As no particular conclusions could be drawn from the ranking of gastrointestinal disorders, headaches, cognitive disorders or autonomic disorders, these categories will not be discussed.

Symptoms related to walking, proprioception and balance were grouped together because of their clinical proximity and to limit the number of categories to be classified by respondents. It is obvious that this classification of symptoms into categories is purely semantic and that in daily life most of these categories interact with each other, but for more objectivity it was necessary to separate them in order to better target the needs of the patients. Other categories could have been added to the ten categories but the number was intentionally restricted in order to limit the extent of the possibilities during the second round ranking. The maintenance of only four categories allows a fair balance between too great a reduction which would have facilitated consensus but whose significance would have been altered, or too large a choice which would not have led to consensus. But, once again, the ranking was not unanimous since the rate of concordance of the answers only reached 43%. It is interesting to note that the average ranking between these 4 categories is the same as in the second round.

A study by Palmer et al. (2017) led to the development of an assessment questionnaire for Joint Hypermobility Syndrome (JHS) patients: the Bristol Impact of Hypermobility (BIOH) [15]. It is interesting to note that the items of this questionnaire, established through focus groups and working groups with JHS patients, focus on pain, fatigue and the consequences of hypermobility. These three elements correspond to the most important categories to be assessed according to the hEDS patients in our study. Although the methods used in the two studies are different, the results are concordant and therefore seem to support the use of the BIOH with hEDS patients.

One limitation of this study is the use of patient-reported diagnosis. The first questionnaire was constructed to limit selection bias as much as possible. The possibility of answers indicating that the respondent had not been diagnosed by a doctor, or not to know the subtype of EDS, as well as the possibility of completing the questionnaire even in case of exclusion should promote transparency. However, the true proportion of respondents who have EDS was not measured. The recruitment that was conducted through a single national patient association may also be considered a limitation. The Delphi technique used here to collect an overall opinion does not provide the same level of detail as other more qualitative techniques such as focus groups. Thus the reasons why some symptoms are considered more important than others could not be

explored. It does however allow a more quantitative approach to the patient's experience and should be considered as complementary to qualitative studies.

In conclusion, symptoms of pain, fatigue and sleep disorders and musculoskeletal disorders seem to be the most important to assess in patients with hEDS, however, there was not consensus on this ranking. This data should be taken into account in the establishment of a standardized screening tool for research and for the direction of care.

Acknowledgements:

The authors would like to thank the patients who have agreed to participate in this study as well as the patients association SED1+ who participated in the good progress of the protocol and Ms. Elise Dangtran-Ciccarelli and Mr. Thomas Gillard for their precious help in the translation of this work.

Disclosure statement:

The authors report no conflicts of interest.

Funding:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Data Availability Statement:

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author, AH, upon reasonable request.

References

[1] Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017;175:8–26.

[2] Tinkle B, Castori M, Berglund B, et al. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017;175:48–69.

[3] Castori M, Camerota F, Celletti C, et al. Natural history and manifestations of the hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome: A pilot study on 21 patients. Am J Med Genet A. 2010;152A:556–564.

[4] De Wandele I, Rombaut L, Malfait F, et al. Clinical heterogeneity in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos Syndrome. Res Dev Disabil. 2013;34:873–881.

[5] Murray B, Yashar BM, Uhlmann WR, et al. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: A characterization of the patients' lived experience. Am J Med Genet A. 2013;161:2981–2988.

[6] Rombaut L, Malfait F, Cools A, et al. Musculoskeletal complaints, physical activity and health-related quality of life among patients with the Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type. Disabil Rehabil. 2010;32:1339–1345.

[7] Rombaut L, Malfait F, De Paepe A, et al. Impairment and impact of pain in female patients with Ehlers-Danlos syndrome: A comparative study with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2011;63:1979–1987.

[8] Tran ST, Jagpal A, Koven ML, et al. Symptom complaints and impact on functioning in youth with hypermobile Ehlers–Danlos syndrome. J Child Health Care. 2019;136749351986717.

[9] Corrado B, Ciardi G. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and rehabilitation: taking stock of evidence based medicine: a systematic review of the literature. J Phys Ther Sci. 2018;30:843–847.

[10] Bennett SE, Walsh N, Moss T, et al. Understanding the psychosocial impact of joint hypermobility syndrome and Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type: a qualitative interview study. Disabil Rehabil. 2019;1–10.

[11] Bennett SE, Walsh N, Moss T, et al. The lived experience of Joint Hypermobility and Ehlers-Danlos Syndromes: a systematic review and thematic synthesis. Phys Ther Rev. 2019;24:12–28.

[12] Berglund B, Nordström G, Lützén K. Living a restricted life with Ehlers-Danlos Syndrome (EDS). Int J Nurs Stud. 2000;37:111–118.

[13] Bovet C, Carlson M, Taylor M. Quality of life, unmet needs, and iatrogenic injuries in rehabilitation of patients with Ehlers-Danlos Syndrome hypermobility type/Joint Hypermobility Syndrome. Am J Med Genet A. 2016;170:2044–2051.

[14] Terry RH, Palmer ST, Rimes KA, et al. Living with joint hypermobility syndrome: patient experiences of diagnosis, referral and self-care. Fam Pract. 2015;32:354–358.

[15] Palmer S, Cramp F, Lewis R, et al. Development and initial validation of the Bristol Impact of Hypermobility questionnaire. Physiotherapy. 2017;103:186–192.

[16] Dalkey N, Helmer O. An Experimental Application of the DELPHI Method to the Use of Experts. Manag Sci. 1963;9:458–467.

[17] Linstone HA, Turoff M, editors. The Delphi method: techniques and applications. Reading, Mass: Addison-Wesley Pub. Co., Advanced Book Program; 1975.

[18] Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, et al. Defining consensus: A systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. J Clin Epidemiol. 2014;67:401–409.

[19] Lange T, Schmitt J, Kopkow C, et al. What Do Patients Expect From Total Knee Arthroplasty? A Delphi Consensus Study on Patient Treatment Goals. J Arthroplasty. 2017;32:2093-2099.e1.

[20] van den Driessen Mareeuw FA, Coppus AMW, Delnoij DMJ, et al. Capturing the complexity of healthcare for people with Down syndrome in quality indicators - a Delphi study involving healthcare professionals and patient organisations. BMC Health Serv Res. 2020;20.

[21] LimeSurvey Project Team, Carsten Schmitz. LimeSurvey: An Open Source survey tool [Internet]. Hamburg, Germany: LimeSurvey Project; 2012. Available from: http://www.limesurvey.org.

[22] R Core Team. R : A Language and environment for statistical computing [Internet]. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria; 2017. Available from: http://www.R-project.org/.

[23] Rombaut L, Malfait F, De Wandele I, et al. Medication, Surgery, and Physiotherapy Among Patients With the Hypermobility Type of Ehlers-Danlos Syndrome. Arch Phys Med Rehabil. 2011;92:1106–1112.

[24] McGillis L, Mittal N, Santa Mina D, et al. Utilization of the 2017 diagnostic criteria for hEDS by the Toronto GoodHope Ehlers–Danlos syndrome clinic: A retrospective review. Am J Med Genet A. 2020;182:484–492.

[25] Bénistan K, Martinez V. Pain in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: New insights using new criteria. Am J Med Genet A. 2019;179:1226–1234.

[26] Fikree A, Chelimsky G, Collins H, et al. Gastrointestinal involvement in the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017;175:181–187.

[27] Reychler G, Liistro G, Piérard GE, et al. Inspiratory muscle strength training improves lung function in patients with the hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: A randomized controlled trial. Am J Med Genet A. 2019;179:356–364.

[28] Hakim A, De Wandele I, O'Callaghan C, et al. Chronic fatigue in Ehlers-Danlos syndrome-Hypermobile type. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017;175:175–180.

[29] Chopra P, Tinkle B, Hamonet C, et al. Pain management in the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017;175:212–219.

[30] Mu W, Muriello M, Clemens JL, et al. Factors affecting quality of life in children and adolescents with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome/hypermobility spectrum disorders. Am J Med Genet A. 2019;179:561–569.

[31] Pacey V, Tofts L, Adams RD, et al. Quality of life prediction in children with joint hypermobility syndrome: Quality of life in youth hypermobility. J Paediatr Child Health. 2015;51:689–695.

[32] Baeza-Velasco C, Bourdon C, Montalescot L, et al. Low- and high-anxious hypermobile Ehlers–Danlos syndrome patients: comparison of psychosocial and health variables. Rheumatol Int. 2018;38:871–878.

[33] Bulbena A, Baeza-Velasco C, Bulbena-Cabré A, et al. Psychiatric and psychological aspects in the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017;175:237–245.

[34] Hope L, Juul-Kristensen B, Løvaas H, et al. Subjective health complaints and illness perception amongst adults with Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers–Danlos Syndrome-HypermobilityType – a cross-sectional study. Disabil Rehabil. 2019;41:333–340.

[35] Maeland S, Assmus J, Berglund B. Subjective health complaints in individuals with Ehlers–Danlos syndrome: A questionnaire study. Int J Nurs Stud. 2011;48:720–724.

Fig. 1

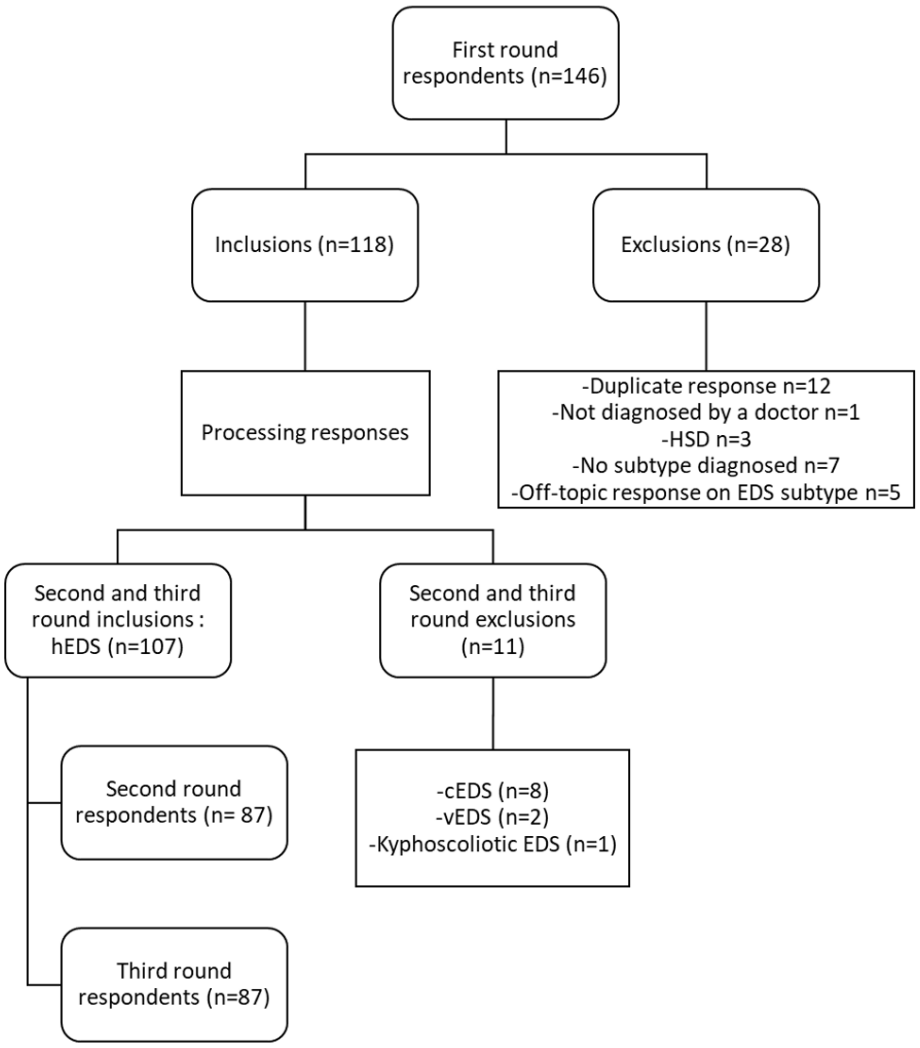

Figure 1: Inclusion and exclusion flowchart.

Fig. 2

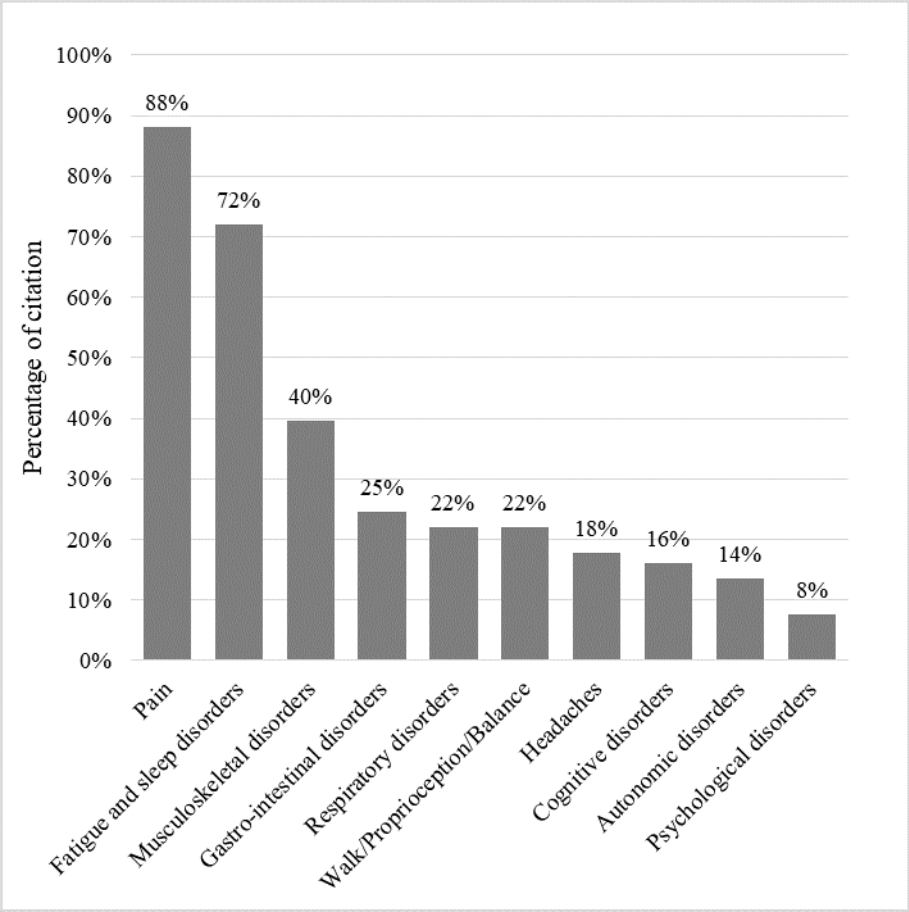

Figure 2 Caption: First round percentage of citation per category for all included respondents (n=118). Reponses to the question "What are the main symptoms that influence your health and which we should assess?".

Fig. 3

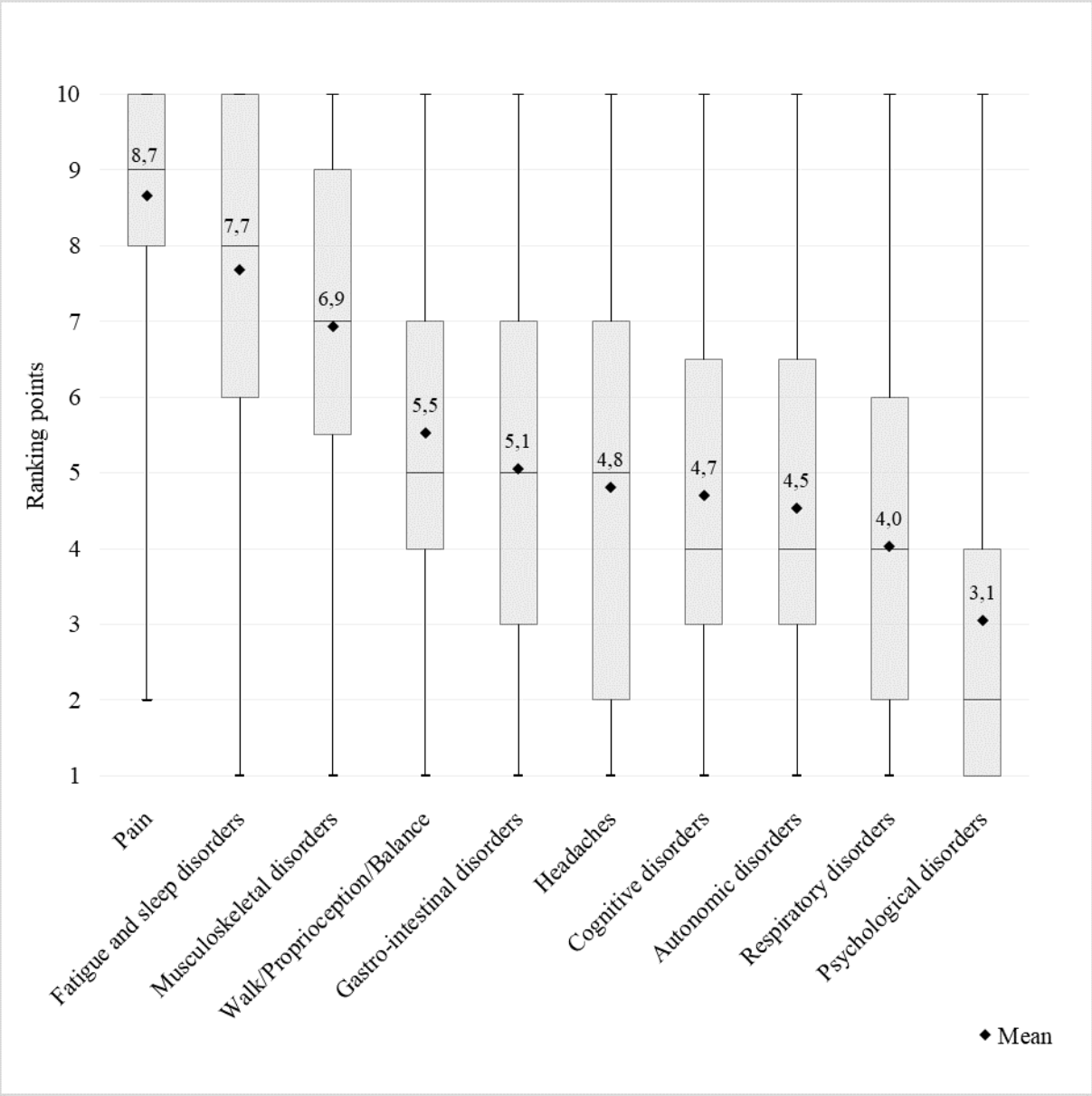

Figure 3 Caption: Second round ranking distribution (n=87).
Responses to the question "What are the main symptoms that influence your health and which we should assess? Rank the symptoms from the most important to assess in your opinion […] to the least important to assess […]". A value of 10 was assigned to the category ranked as most important, and a value of 1 to the category ranked as least important. Boxplots represent from bottom to top: minimum, first quartile, median, third quartile and maximum. Black diamonds and values represent the mean.

Fig. 4

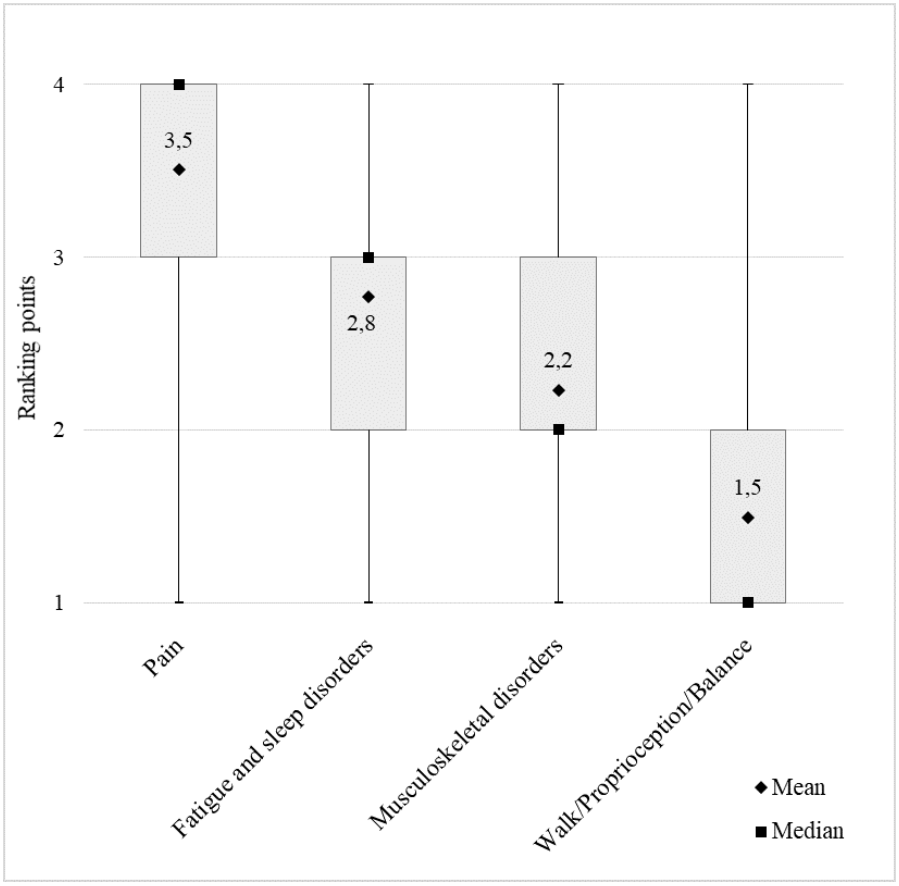

Figure 4 Caption: Third round ranking distribution (n=87).
Responses to the question "What are the main symptoms that influence your health and which we should assess? Rank the symptoms from the most important to assess in your opinion […] to the least important to assess […]". A value of 4 was assigned to the category ranked as most important, and a value of 1 to the category ranked as least important. Boxplots represent from bottom to top: minimum, first quartile, median, third quartile and maximum. As the median may be equal to the first or third quartile, it is represented by black squares. Black diamonds and values represent the mean.

Table 1: First round demographical data

		Global n=118	**hEDS** n=107	**cEDS** n=8	**vEDS** n=2	**kEDS** n=1
Gender	**Men**	7 (5.9%)	6 (5.6%)	1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Women	111 (94.1%)	101 (94.4%)	7 (87.5%)	2 (100%)	1 (100%)
Age (years)	**< 20**	10 (8.5%)	9 (8.4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
	20 to 40	29 (24.6%)	27 (25.2%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)	0 (0%)
	40 to 60	67 (56.8%)	61 (57.0%)	6 (75.0%)	0 (0%)	0 (0%)
	> 60	12 (10.2%)	10 (9.3%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)	0 (0%)
Diagnosed since (years)	**< 1**	17 (14.4%)	16 (15.0%)	1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)
	1 to 5	64 (54.2%)	56 (52.3%)	6 (75.0%)	1 (50%)	1 (100%)
	5 to 10	28 (23.7%)	26 (24.3%)	1 (12.5%)	1 (50%)	0 (0%)
	10 to 15	7 (5.9%)	7 (6.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	15 to 20	2 (1.7%)	2 (1.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	> 20	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Demographical data for all included respondents and for each subtype of EDS with number (percentage).
hEDS, hypermobile EDS; cEDS, classical EDS; vEDS, vascular EDS, kEDS, kyphoscoliosis EDS

Table 2: Categories description

Categories	Content	
Autonomic disorders	Dizziness, postural orthostatic tachycardia syndrome, faints, hypotension, dysautonomia, thermoregulation disorders and heart rate or rhythm disorders.	
Cognitive disorders	Attention, memory or concentration disorders.	
Fatigue and sleep disorders	Fatigue, fatigability, asthenia, exhaustion, insomnia and poor sleep quality.	
Gastro-intestinal disorders	Digestive or transit disorders, food intolerance, gastro-intestinal hypersensitivity, mast cell activation syndrome, nausea, gastroesophageal reflux, overweight and dysphagia.	
Headaches	Cephalalgia, headaches and migraine.	
Musculoskeletal disorders	Joint disorders (arthrosis, sprain, luxation, inflammation, discopathy, dysplasia and instability) muscles disorders (contractures, weakness, dystonia and fragility), tendonitis, hypermobility, stiffness and bone fragility.	
Pain	All pain except headache (muscular, articular, abdominal, neuropathic and neuralgia).	
Psychological disorders	Stress, depression, cyclothymia, autism spectrum disorder, behavioral disorders, low self-esteem and sensory-processing sensitivity.	
Respiratory disorders	Dyspnea, pulmonary disorders, bronchiectasis, pneumonia, respiratory failure, asthma, pulmonary embolism and sleep apnea.	
Walking, Proprioception and Balance disorders	Proprioception disorders, balance disorders, falls, walking disorders, postural instability and inability to walk.	
Unclassified symptoms		
	Eye disorders (n=7)	Vision, diplopia, blepharoptosis and glaucoma.
	Otolaryngological disorders (n=5)	Tongue hypotonia, swallowing disorders, sinusitis and voice disorders
	Urogynecological disorders (n=5)	Stress incontinence, gynecological disorders, urinary infection, menstrual disorders and urinary retention.
	Skin disorders (n=5)	Capillary fragility, easy bruising, mottled skin and cicatrization.
	Circulatory disorders (n=4)	Varicose veins and edema
	Tremors (n=4)	-
	Paresthesia (n=3)	-
	Hearing disorders (n=3)	Deafness and hyperacusis
	Temporomandibular disorders (n=3)	Blockage and temporomandibular joint-pain-dysfunction syndrome.
	Drug intolerance (n=2)	-
	Limb numbness (n=2)	-
	Difficulty with positioning (n=2)	-
	Others (all n=1)	Uncontrolled movements, vestibular disorders, prolapse, hernia, anesthesia, eczema, dysgraphia, adrenal insufficiency, complicated positioning, staying up all day, exercise intolerance and difficulty in exercise recovery.

Annexe II

This is the peer reviewed version of the following article: "Hakimi A, Bergoin C, Mucci P. Immediate and 6-week after effects of a rehabilitation program for Ehlers–Danlos syndrome hypermobile type patients: A retrospective study. Am J Med Genet Part A. 2020; 1–9.", which has been published in final form at http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.61772. This article may be used for non-commercial purposes in accordance with Wiley Terms and Conditions for Use of Self-Archived Versions.

Title: Immediate and 6-week after effects of a rehabilitation program for Ehlers-Danlos syndrome hypermobile type patients: a retrospective study.

Authors and affiliations:

Adrien Hakimi[1,2]

Cyrille Bergoin[2]

Patrick Mucci[1]

[1]Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, ULR 7369 - URePSSS - Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, F-59000 Lille, France.

[2]Clinique de la Mitterie, Lomme, France.

Corresponding Author:

Adrien Hakimi, URePSSS, Eurasport, 413, avenue Eugène Avinée, 59120 Loos, France.
Email: adrien.hakimi.etu@univ-lille.fr

Abstract:

Ehlers-Danlos syndromes are a group of inherited connective tissue disorders with an impaired quality of life in association with fatigue, pain and kinesiophobia. A retrospective evaluation of the effects of an outpatient rehabilitation program (RP) was performed in Ehlers-Danlos syndrome hypermobile type (hEDS) patients. The six-minute walk test (6MWT) was used to evaluate functional capacity. Kinesiophobia, fatigue, pain and quality of life were self-evaluated at the start, at the end and six weeks after the end of the RP. The retrospective analysis of patients' records showed significant improvement for the walked distance during the 6MWT (491.8 ± 72.5m vs 439.4 ± 100.9m) maintained at 6-week follow-up ($p = 0.001$), significant improvement for kinesiophobia ($p = 0.033$) and the impact of fatigue on activity ($p = 0.01$) and significant increase for quality of life with in particular improvements of vitality ($p = 0.001$). This retrospective study showed encouraging results of a RP for hEDS patients on functional capacity and quality of life, and prospective studies with long-term follow-up are needed to confirm them.

Keywords:

Fatigue, functional capacity, kinesiophobia, quality of life, six-minute walk test.

Main text:

Introduction:

Ehlers-Danlos Syndromes (EDS) are a group of inherited connective tissue disorders mainly characterized by joint hypermobility, skin hyperextensibility, and tissue fragility (Malfait et al., 2017). These syndromes present a great clinical and genetic heterogeneity and, since 2017, are classified in 13 subtypes (Malfait et al., 2017). The most common is the Ehlers-Danlos syndrome hypermobile type (hEDS) whose diagnosis remains clinical (Sulli et al., 2018).

Fatigue and pain are widespread in hEDS and can impact daily activities and quality of life (Bénistan & Martinez, 2019; Chopra et al., 2017; Hakim et al., 2017). Kinesiophobia is also commonly associated with hEDS. A model was proposed to explain links between pain, fatigue and kinesiophobia (Celletti et al., 2013): repeated trauma would lead to pain reduction strategy with kinesiophobia and its consequent decrease in physical activity which would exacerbate fatigue (Celletti et al., 2013). Consequently, health related quality of life is also reduced in hEDS comparing it to a healthy population (Bovet et al., 2016). We can make a hypothesis that resumption of physical activity, for example with a RP, can break this insidious mechanism and contribute to improve the quality of life.

Nowadays, there are only a few recommendations on the non-medicated management of hEDS. Given the wide variability of symptoms associated with hEDS, a multidisciplinary approach in a health structure would allow a full and specific assessment and treatment for patients and would seem particularly appropriate. In a review of the literature (Corrado & Ciardi, 2018), the authors underlined that only one single pilot study (Bathen et al., 2013) on rehabilitation care has been published. However, this pilot study did not focus on fatigue and quality of life measurements which have an important role in hEDS (Bovet et al., 2016; Celletti et al., 2013; Hakim et al., 2017; Voermans et al., 2010). In addition, there are no data available on the potential benefits of a RP a few weeks after its end.

The objective of this study is to analyze, immediately after and following six-weeks after the end of an outpatient RP, its effects on physical functional capacity, kinesiophobia, fatigue, pain and quality of life in order to determine the potential benefits of a multidisciplinary RP. The hypothesis is that a RP could improve the functional capacity of patients with hEDS as well as their quality of life by modifying the perception of various factors like pain, kinesiophobia or fatigue.

Materials and method:

Patients:

A retrospective analysis of patients' records which participated in a RP at the Clinique de la Mitterie (Lomme, France) between September 2018 and June 2019 was conducted. Patients were diagnosed hEDS by physicians specialized in EDS before the RP and outside the clinic. As patients were diagnosed outside the clinic, the criteria used for these diagnoses were not available. Patients were excluded from analysis if they did not follow entirely the RP, if they missed the follow-up or if the diagnosis was different from the hEDS subtype (for example the vascular subtype of EDS). The total number of subjects was initially 29 and after exclusions was 21 (20 women and 1 man) with a mean age of 45 ± 13 years old (21 to 69 years old) and a mean BMI of 29 ± 6 kg.m-2. All patients were French-speaking.

Study design:

All patients participated to a RP for a total of 9 weeks. All assessments were conducted on the baseline (t0), at the end of the program (t9) and six weeks after the end (t15). These assessments have been already used in hEDS in the literature (e.g. Scheper et al. (2017); Celletti et al. (2013)) and all the questionnaires have been validated in French.

1. *Rehabilitation program*

The RP was performed for a total duration of 9 weeks (20 days): during 4 weeks two days a week, then, after a week of rest, during 4 weeks three days a week for a total of 81 hours of care. The distribution of activity time consists of approximately 2/3 of physical activities and 1/3 of educational or mental well-being activities. The program was multidisciplinary and included: balneotherapy, ergometer exercises, occupational therapy, physical activity, physiotherapy, walking, proprioception exercises, sophrology, yoga exercises as well as various therapeutic patient education workshops conducted by several professionals (dieticians, physiotherapists, doctors, psychologists). Details about the program are presented in Table 1. All patients were supposed to practice the whole program except in the event of a specific contraindication.

This RP is in accordance with recommendations for physical therapy treatment from the 2017 international consortium on the Ehlers-Danlos syndromes (Engelbert et al., 2017). These recommendations suggest the use of active physiotherapy with education, reassurance, manual

therapy, tape, hydrotherapy and relaxation training as well as graded exercises applied carefully in order to avoid pain exacerbation. Only tape was not particularly used in the RP.

2. *Assessments*

2.1. *Functional exercise capacity*

Functional exercise capacity was assessed by the six-minute walk test (6MWT) (ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, 2002). It is validated and used in many pathologies (Singh et al., 2014). The minimal clinical important difference (MCID) varies between studies, but a review recommended the value of 30 meters (Singh et al., 2014). This test was performed in a gymnasium on a 20-meter course with marks on the ground every 5 meters. The distance walked by the patient is the main measure. Its predictive value (PV) was calculated from the following formula: "PV (m) = 2.11 x height (cm) – 2.29 x weight (kg) – 5.78 x age (years) + 667" and the lower limit of the normal value (LLN) by subtracting 139 meters from PV (Enright & Sherrill, 1998). Only the women's formula was used because 6MWT data for the only man who participated to this RP were not completed.

Arterialized hemoglobin oxygen saturation (SpO2) and heart rate (HR) were measured with a fingertip pulse oximeter (MD300C41, ChoiceMMED). These measures were recorded during the exercise: only maximal heart rate and SpO2 nadir values were analyzed. No encouragement was given during the test to ensure reproducibility.

2.2. *Kinesiophobia*

Kinesiophobia was evaluated with the Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK) (French et al., 2002; Monticone et al., 2017). The TSK is a tool used in various painful conditions that measures the fear of movement. It is a self-administered questionnaire with 17 items including four with an inverted notation. Each item is evaluated on a 4-points Likert scale ranging from "strongly disagree" to "strongly agree". The total score ranged from 17 to 68. A high score indicates a greater fear of movement. The French version has been validated (French et al., 2002).

2.3. *Self-perceived fatigue*

The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) is a self-administered questionnaire validated in French (Gentile et al., 2003) with 20 items to assess fatigue in five dimensions: general fatigue, physical fatigue, mental fatigue, reduced activity and reduced motivation (Smets et al., 1995). Reduced activity and reduced motivation reflect a reduction due to fatigue.

The answers are transcribed on a scale of 1 to 5 points. A high score indicates significant fatigue. An equal number of items are turned in a positive direction and in a negative direction.

2.4. *Pain*

The Brief Pain Inventory (BPI) is a reliable self-administered questionnaire about pain severity (four items) and interference with daily living (7 items) validated in French (Poundja et al., 2007). Each item is evaluated on a numerical scale from 0 to 10. A high score indicates significant pain or significant interference in daily living. The pain interference score is the mean of the seven items' score on the interference of pain on daily life.

2.5. *Quality of life*

Quality of life was assessed with the self-administered questionnaire: Medical Outcome Study Short Form 36 (SF-36) (Ware & Sherbourne, 1992). Briefly, it includes 36 items in 8 dimensions: physical functioning, role limitation due to physical health (RLPH), role limitation due to emotional problems (RLEP), vitality, emotional well-being, social functioning, pain and general health. One item does not belong to any dimension but evaluates the perception of change in health. Scores for each item range from 0 to 100. A low score indicates an impaired quality of life. Physical and Mental component scores (PCS and MCS) have been calculated. This questionnaire has been validated in French (Perneger et al., 1995).

3. ***Statistical analysis***

For each assessment, only complete data were analyzed statistically. Data are described in Tables 2-7 with mean and standard deviation. Statistical analysis was performed on SigmaStat Version 3.5 (Systat Software Inc). Before each test, normality of the data distribution and equality of variances were tested. The changes across t0, t9 and t15 were analyzed with a one way repeated measure analysis of variance (ANOVA). If normality distribution failed, a Friedman test a.k.a. one way repeated measures ANOVA on ranks was launched. If a significant difference was observed with ANOVAs, post-hoc tests were performed (Bonferroni t-test for parametric tests or Tukey test for non-parametric tests). Results were considered as significant for a p-value < 0.05.

Results:

1. *Patients*

Twenty-nine patients were included for the multidisciplinary RP between September 2018 and June 2019. Three had not completed the course, and four did not come to the follow-up. One patient was excluded from the analysis because he had a vascular form of EDS. Demographical data of the 21 remaining patients (twenty women and one man) are presented in Table 2. Data on ethnicity have not been collected, but the patient population was overwhelmingly Caucasian. For these patients, five records of the 6MWT test were incomplete (patients n°5, 16, 17, 20 and 21), three of the MFI-20/TSK questionnaires (patients n°4, 14, 16) and three of the SF-36 questionnaire (patients n°3, 10, 14). A flowchart of inclusion and completed data is presented in Figure 1.

2. *Functional capacity*

There is a significant improvement (p=0.001) in the walked distance during the 6MWT between t0 and t9 and between t0 and t15 (see Table 3). There is no significant difference for the SpO2 or HR at exercise. Comparison with predicted values and MCID are described in Table 4. Four patients improved their walking distance up to the LLN at t9 while they were under the LLN at t0, and one patient improved up to the PV at t9 while she was between the PV and the LLN at t0. These improvements were maintained at t15. Seven patients (43.75%) improved more than MCID (30 meters) between t0 and t9, and 11 patients (68.75%) between t0 and t15. No patient decreased more than MCID, one patient decreased at t9 and 3 at t15 in comparison with t0.

3. *Kinesiophobia*

There is a significant improvement for kinesiophobia on the TSK score (p=0.033) specifically between t0 and t9, however not maintained at t15 (see Table 5). Fourteen patients (77.78%) improved at t9 and 10 patients (55.56%) at t15 in comparison with t0. Three patients (16.67%) decreased at t9 and 5 patients (27.78%) at t15 in comparison with t0.

4. *Fatigue*

There is a significant improvement in the MFI-20 reduced activity subscale (p=0.01) between t0 and t9 which is not maintained at t15 (see Table 5). There is no significant change for other MFI-20 subscales.

5. *Pain*

There is a significant increase for pain at its worst in the BPI (p=0.023) between t9 and t15 (see Table 6). There is no other significant difference for the BPI.

6. *Quality of life*

There is a significant improvement for the SF-36 subscales, regarding the vitality score (p=0.001) between t0 and t9 which is not maintained at t15 (see Table 7). The emotional well-being score (p=0.006) and the mental component score (p=0.022) decreased between t9 and t15 without significant difference between t0 and t15. There is no other significant difference for the SF-36.

Discussion

The objective of this study was to analyze, immediately after and six weeks after the end of the program, the effects of an outpatient RP on physical functional capacity and perceived benefits, like: kinesiophobia, fatigue, pain and quality of life in order to determine the potential benefits of a multidisciplinary RP. To our knowledge this is the first study which explores a multidisciplinary outpatient RP with a follow-up for patients with hEDS. This is also the first study which includes quality of life and fatigue measurements for the evaluation of the RP outcomes. The main results showed significant improvement of the physical functional capacity with an increase in the 6MWT walked distance which was maintained six weeks after the end of the RP. Kinesiophobia was also significantly reduced at the end of the program as the impact of fatigue on activities. Quality of life was also partly improved immediately after the RP but it returned to its initial values six weeks after the end.

The only pilot study which evaluated a rehabilitation program for hEDS patients showed also encouraging results with improvement in perception of daily activities, muscle strength, muscle endurance and kinesiophobia (Bathen et al., 2013). Similarly to our study there was no improvement for pain.

We can see that 43.75% of our patients were under the LLN and 87.5% under the PV at t0. This underlines that our patients had an impaired physical functional capacity at the baseline. There is no change for the HR or the SpO2 although there is a greater walking distance. All these results demonstrate a significant benefit in muscle exercise tolerance which is maintained even six weeks after the end of the RP. Long-term follow-ups are needed to confirm benefits over a longer period. The 6MWT distance was likely enhanced by an improvement of the aerobic

pathway. This improvement of physical functional capacity can also be explained by the content of the program in which muscle strengthening and proprioception are important elements and have been suggested to be related to activity limitations (Scheper et al., 2017). We found a significant mean improvement for the 6MWT distance higher than the minimal clinical important difference (MCID). Besides, when we look at the individuals' results, seven patients improved the walking distance up to the 30 meters from the MCID between t0 and t9 and 11 patients between t0 and t15. This further improvement could be linked to a maintained higher level of activity after the program.

At the same time there was a significant reduction of kinesiophobia and the impact of fatigue on activity. We can make a hypothesis, that making physical activity during the RP reveals to patients what they are able to do and encourage them to continue after the program. If we take into account the model proposed by Celleti et al. (2013), we can suppose that a RP with physical activity by decreasing kinesiophobia and the impact of fatigue on activity leads to change pain reduction strategies. Obviously, this hypothesis needs further investigations. At the same time, we didn't show any change for pain between t0 and t9, whereas the physical activity level and the exercise capacity during the RP increased. This could be partly explained by the background mentality that we used for the program that is "to cope with". We assumed that the pain remained present for the patients, but that they had to learn to do more things in the same painful condition. In this way patients only had a few pain treatment sessions during the RP (which consist mainly of massage and mobilization) but more exercise sessions. It is, therefore, not surprising that we have no change in pain, but the objective was achieved since the patients practiced more activity with a similar level of pain.

Our study shows similar baseline values as the one of Celletti et al. (2013) for the MFI-20 with a total score of 73.9 out of 100. These results are similar to other studies that have shown that fatigue has an important role in hEDS (Celletti et al., 2013; Hakim et al., 2017; Voermans et al., 2010). We showed moreover, that rehabilitation allowed to improve the impact of fatigue on activities. This means that patients are more likely to consider or carry out activities and are less limited because of their fatigue. The increase in physical activity during the program could have increased fatigue level. But none of the MFI-20 subscale showed an increase, and moreover patients are less impacted by their fatigue on their activities. It's interesting to note that there is no significant improvement on the total score of MFI-20 nor on the general or the physical component. Patients seem to be as tired as before but their perception of fatigue and, besides, its influence seem to have changed.

We also saw improvement in quality of life with a significant increase in the vitality subscale of the SF-36 but a return to baseline values 6 weeks-after. In addition, there were reductions of emotional well-being sub-scale and mental composite score between t9 and t15 with a similar level than t0 values. This suggests a potential improvement of these components of quality of life between t0 and t9 which is not significant in this study and which is not maintained at t15. To our knowledge, this is the first study to assess the effects of a multidisciplinary RP on quality of life. Rehabilitation seems to be a good therapeutic solution for hEDS for which there is no validated treatment to date. The implementation of prospective studies on this subject should allow its development in the years to come.

Apart from the functional exercise capacity, many improvements seem to disappear at the follow-up. This raises the question of management of the patients after the program. Although they have benefited from a lot of advices both for their lifestyle and their physical activity; this seems not enough to maintain results in all areas (fatigue, pain or quality of life). Perhaps the implementation of interviews following the program could improve the maintenance of benefits.

Our study is retrospective with the limitations of this type of study as the lack of control group. Given the limited literature on guidelines for management or rehabilitation studies for hEDS patients, this study is encouraging and may allow the development of other similar rehabilitation programs that may be the subjects of prospective studies to offer a therapeutic solution for hEDS patients. Prospective studies are however necessary to confirm these results. Diagnostic criteria were not available as patients were diagnosed outside the clinic. For this reason, it is not possible to know if all patients meet the latest diagnostic criteria. But as they were mostly diagnosed by EDS specialists, we can reasonably suppose that they all meet the recommended criteria on the date of their diagnosis. For the same reason, the Beighton Score was not reported as usual in other studies on EDS because this information was therefore not available in patients' records. This lack of information may constitute a potential selection bias. There is also a small number of subjects in this study which can be explained by the restrained number of places in the RP and the difficulty of keeping all participants during the whole training period and during the follow-up. Some of our patients were still working and had difficulties participating in follow-up assessments. This is also why four patients were excluded from this study because of missing the six-week assessment. Only a single appointment was given for each assessment due to the institution functioning. This small number of participants could probably partially explain the lack of some significant results. A larger number of patients and

the development of other similar rehabilitation programs would improve quality of studies. Nine patients presented missing data for at least one outcome and two of the nine patients for two outcomes. The missing data for the questionnaires are mostly due to the lack of response for all or part of these questionnaires. This can be explained by the large number of questionnaires given to them and is often due to an oversight. Because the study is retrospective there was no particular attention at the time of assessments about completion of questionnaires. The missing data for the 6MWT could be related to a temporary inability to perform the test at the time of assessment. The physical capacity of patients is fluctuating, and the test was not performed if it was not possible for the patient at the day of assessment. The exclusion of these patients from the analysis can lead to being cautious about the generalization of the results to all of the patients included in this study. Another limitation in this study is the lack of information about comorbidities and it cannot rules out a potential influence of these confounding variables.

In conclusion, this retrospective study showed encouraging results with a significant improvement for functional capacity, kinesiophobia, the impact of fatigue on activity and quality of life, particularly on vitality. We can hope that all these improvements may impact the daily life of hEDS patients who conventionally show a reduced functional physical capacity, as well as kinesiophobia and a reduced quality of life. Prospective studies are needed to confirm them. Since only the functional exercise capacity is maintained at follow-up, a solution is needed in order to maintain other benefits after the program.

Acknowledgement

The authors would like to thank the patients who have agreed to participate in this study as well as the entire staff of the Clinique de la Mitterie who took part in the good progress of the RP.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Data availability statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

References

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. (2002). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 166(1), 111-117. https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102

Bathen, T., Hångmann, A. B., Hoff, M., Andersen, L. Ø., & Rand-Hendriksen, S. (2013). Multidisciplinary treatment of disability in ehlers-danlos syndrome hypermobility type/hypermobility syndrome: A pilot study using a combination of physical and cognitive-behavioral therapy on 12 women. American Journal of Medical Genetics Part A, 161(12), 3005-3011. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36060

Bénistan, K., & Martinez, V. (2019). Pain in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: New insights using new criteria. American Journal of Medical Genetics Part A. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61175

Bovet, C., Carlson, M., & Taylor, M. (2016). Quality of life, unmet needs, and iatrogenic injuries in rehabilitation of patients with Ehlers-Danlos Syndrome hypermobility type/Joint Hypermobility Syndrome. American Journal of Medical Genetics Part A, 170(8), 2044-2051. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37774

Celletti, C., Castori, M., La Torre, G., & Camerota, F. (2013). Evaluation of Kinesiophobia and Its Correlations with Pain and Fatigue in Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility Type. BioMed Research International, 2013, 1-7. https://doi.org/10.1155/2013/580460

Chopra, P., Tinkle, B., Hamonet, C., Brock, I., Gompel, A., Bulbena, A., & Francomano, C. (2017). Pain management in the Ehlers-Danlos syndromes. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, 175(1), 212-219. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31554

Corrado, B., & Ciardi, G. (2018). Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and rehabilitation: taking stock of evidence based medicine: a systematic review of the literature. Journal of Physical Therapy Science, 30(6), 843-847. https://doi.org/10.1589/jpts.30.847

Engelbert, R. H. H., Juul-Kristensen, B., Pacey, V., de Wandele, I., Smeenk, S., Woinarosky, N., … Simmonds, J. V. (2017). The evidence-based rationale for physical therapy treatment of children, adolescents, and adults diagnosed with joint hypermobility syndrome/hypermobile Ehlers Danlos syndrome. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, 175(1), 158-167. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31545

Enright, P. L., & Sherrill, D. L. (1998). Reference Equations for the Six-Minute Walk in Healthy Adults. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 158(5), 1384-1387. https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9710086

French, D. J., Roach, P. J., & Mayes, S. (2002). Peur du mouvement chez des accidentés du travail: L'Échelle de Kinésiophobie de Tampa (EKT). Canadian Journal of Behavioural Science / Revue Canadienne Des Sciences Du Comportement, 34(1), 28-33. https://doi.org/10.1037/h0087152

Gentile, S., Delaroziere, J. C., Favre, F., Sambuc, R., & San Marco, J. L. (2003). Validation of the French « multidimensional fatigue inventory » (MFI 20). European Journal of Cancer Care, 12(1), 58-64. https://doi.org/10.1046/j.1365-2354.2003.00295.x

Hakim, A., De Wandele, I., O'Callaghan, C., Pocinki, A., & Rowe, P. (2017). Chronic fatigue in Ehlers-Danlos syndrome-Hypermobile type. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, 175(1), 175-180. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31542

Malfait, F., Francomano, C., Byers, P., Belmont, J., Berglund, B., Black, J., … Tinkle, B. (2017). The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, 175(1), 8-26. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31552

Monticone, M., Ambrosini, E., Rocca, B., Foti, C., & Ferrante, S. (2017). Responsiveness and minimal clinically important changes for the Tampa Scale of Kinesiophobia after lumbar fusion during cognitive behavioral rehabilitation. European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine, (3). https://doi.org/10.23736/S1973-9087.16.04362-8

Perneger, T. V., Leplège, A., Etter, J.-F., & Rougemont, A. (1995). Validation of a French-language version of the MOS 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) in young healthy adults. Journal of Clinical Epidemiology, 48(8), 1051-1060. https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)00227-H

Poundja, J., Fikretoglu, D., Guay, S., & Brunet, A. (2007). Validation of the French Version of the Brief Pain Inventory in Canadian Veterans Suffering from Traumatic Stress. Journal of Pain and Symptom Management, 33(6), 720-726. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2006.09.031

Scheper, M., Rombaut, L., de Vries, J., De Wandele, I., van der Esch, M., Visser, B., … Engelbert, R. (2017). The association between muscle strength and activity limitations in patients with the hypermobility type of Ehlers–Danlos syndrome: the impact of proprioception. Disability and Rehabilitation, 39(14), 1391-1397. https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1196396

Singh, S. J., Puhan, M. A., Andrianopoulos, V., Hernandes, N. A., Mitchell, K. E., Hill, C. J., … Holland, A. E. (2014). An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. European Respiratory Journal, 44(6), 1447-1478. https://doi.org/10.1183/09031936.00150414

Smets, E. M. A., Garssen, B., Bonke, B., & De Haes, J. C. J. M. (1995). The multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue.

Journal of Psychosomatic Research, 39(3), 315-325. https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-O

Sulli, A., Talarico, R., Scirè, C. A., Avcin, T., Castori, M., Ferraris, A., … Malfait, F. (2018). Ehlers-Danlos syndromes: state of the art on clinical practice guidelines. RMD Open, 4(Suppl 1), e000790. https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000790

Voermans, N. C., Knoop, H., van de Kamp, N., Hamel, B. C., Bleijenberg, G., & van Engelen, B. G. (2010). Fatigue Is a Frequent and Clinically Relevant Problem in Ehlers-Danlos Syndrome. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 40(3), 267-274. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2009.08.003

Ware, J. E., & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-ltem Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection. Medical Care, 30(6), 473-483. https://doi.org/10.1097/00005650-199206000-00002

Table 1: Description of the rehabilitation program content.

Activities	Description	Number of sessions	Duration by session (minutes)
Balneotherapy	Balneotherapy is conducted in a swimming pool. It consists of performing exercises in water in order to work with alleviate body weight or to use the progressive resistance offered by water. The hot water allows analgesia and muscle relaxation. The alleviation in body weight and the immersion produce a global sensory and proprioceptive work and allows to work safely.	13	60
Ergometer exercises	Ergometer exercises are performed on 30 minutes sessions included warm-up and recovery. Additional time is required for patient installation and cleaning at the end of the session. The working heart rate and initial workload were calculated with an exercise stress testing prior to the RP in order to define an aerobic work. These training sessions are relatively light in order to avoid exacerbation of the pain after the sessions. The workload is increased only in the absence of pain. If conventional ergometer is not possible for any reason, patients can use an arm ergometer. The objective is to improve endurance capacity.	4	60
Occupational therapy	Occupational therapists aim to work on positioning and energy conservation techniques. Various life situations and advice are used to improve these skills.	4	60
Physical activity	Physical activity sessions aim to increase muscular endurance capacity and patient coordination. The activities are varied including, badminton, muscular strengthening, table tennis or use of gymnastic balls. Muscular strengthening is performed mainly without load (body weight) or with low loads. Warm-up and recovery are systematic. Sufficient time is left between the different exercises.	4	60
Art Therapy	Use of art and creative media as therapeutic support. These tools were used to have a better understanding of how the patient represents himself the disease.	3	120
Physiotherapy	Physiotherapy include respiratory control and management of musculoskeletal troubles. Exercises are given to work on volumes and respiratory flow. For the management of musculoskeletal troubles, individual sessions with a physiotherapist have been set up.	9	60
Walking	Walking is mostly done outside (as often as possible) and aims to improve endurance. This is a well-tolerated, daily life activity with moderate intensity. The aim is to walk the longest distance possible without increasing pain.	4	60
Proprioception exercises	Proprioception exercises are performed in the gymnasium and include thematic obstacle course. The objective is to improve proprioception in order to limit the risks of dislocation and improve their balance. These exercises also allow a dexterity and coordination work.	4	60
Sophrology	Sophrology is a relaxation technique and aims to work on emotional well-being with the use of breathing, stretching, muscle relaxation and visualization. These sessions aim to improve body perception and pain management.	5	60
Yoga exercises	Yoga exercises are used to work on respiratory control, body perception, balance and proprioception by the use of soft muscle stretching and postures.	4	60
Assessments	Patients were evaluated at the beginning and at the end of the RP. Beyond the data presented in this article, patients are seen by different professionals for clinical investigation (a physician, a dietician, a physiotherapist, a nurse, a caregiver and an adapted physical education teacher).	7	60
Workshops	Workshops were talking about advices for hEDS self-management or about knowledge of the disease: - presentation of the disease, the last recommendations and potentials therapeutics options by physicians - presentation of TENS for pain management and knowledge about breathing physiology by physiotherapists - focus groups on the problems caused by the disease and patients limitations by psychologists - presentation and discussion on advice for nutrition by dieticians, - presentation at the beginning of the RP of the various hygiene proceedings to be observed during the program by nurses and caregivers	14	60-90

Table 2: Demographical data.

Data (n=21)	**Mean ± SD**
Age (years)	45 ± 13
Height (cm)	164 ± 9
Body mass (kg)	78 ± 18
BMI ($kg.m^{-2}$)	29 ± 6

Data are expressed as mean ± standard deviation for age, height, body mass and BMI.

Table 3: Results of the six-minute walk test (6MWT).

		t0	t9	t15	p
6MWT (n=16)	Walking distance (m)	439.4 ± 100.9	491.8 ± 72.5[a]	491.3 ± 69.3[a]	p=0.001
	Nadir exercise SpO_2 (%)	95.3 ± 1.8	95.6 ± 1.7	94.6 ± 2.7	NS
	Exercise HR (bpm)	110.4 ± 18.3	115.3 ± 11.3	110.2 ± 17.6	NS

Outcomes at the baseline (t0), at the end (t9) and six weeks after the end of the program (t15). HR, heart rate; NS, statistically not significant.
[a] *Significant difference with t0*

Table 4: Comparison of the walking distance with predicted values and minimal clinical important difference (MCID) for the six-minute walk test (n=16).

	t0	**t9**	**t15**
Walking distance ≥ PV number of patients (% patients)	2 (12.5%)	3 (18.75%)	3 (18.75%)
PV > Walking distance ≥ LLN number of patients (% patients)	7 (43.75%)	10 (62.5%)	10 (62.5%)
LLN > Walking distance number of patients (% patients)	7 (43.75%)	3 (18.75%)	3 (18.75%)
Walking distance increase > MCID vs t0 number of patients (% patients)		7 (43.75%)	11 (68.75%)
Walking distance decrease > MCID vs t0 number of patients (% patients)		0 (0%)	0 (0%)

Lower limit of normal (LLN) and predicted value (PV) at the baseline (t0), at the end (t9) and six weeks after the end of the program (t15).

Table 5: Results of the Tampa Scale for Kinesiophobia and the Multidimensional Fatigue Inventory.

		t0	t9	t15	p
TSK (n=18)	Score	44.3 ± 5.7	41.2 ± 4.6[a]	41.7 ± 4.1	p=0.033
MFI-20 (n=18)	General fatigue	17.4 ± 2.2	16.4 ± 2.5	16.9 ± 2.4	NS
	Physical fatigue	15.0 ± 2.5	13.6 ± 2.7	14.6 ± 2.3	NS
	Mental fatigue	15.3 ± 4.1	14.9 ± 3.6	14.5 ± 3.1	NS
	Reduced activity	13.7 ± 3.3	10.9 ± 3.9[a]	12.6 ± 1.9	p=0.01
	Reduced motivation	12.5 ± 3.2	11.6 ± 3.6	12.8 ± 3.4	NS
	Total	73.9 ± 9.1	67.4 ± 11.5	71.4 ± 9.3	NS

Outcomes at the baseline (t0), at the end (t9) and six weeks after the end of the program (t15). TSK, Tampa Scale for Kinesiophobia; MFI, Multidimensional Fatigue Inventory.
[a] *Significant difference with t0*

Table 6: Results of the Brief Pain Inventory.

		t0	t9	t15	p
BPI (n=17)	Pain at its least	3.1 ± 1.7	3.3 ± 1.9	3.5 ± 2.1	NS
	Pain at its worst	7.3 ± 1.2	7.0 ± 1.3	7.9 ± 1.1[b]	p=0.023
	Pain on the average	5.9 ± 1.2	6.1 ± 1.6	5.9 ± 1.5	NS
	Pain right now	5.4 ± 1.7	5.6 ± 1.8	5.7 ± 2.0	NS
	Pain interference	6.1 ± 1.9	5.8 ± 1.8	5.7 ± 2.1	NS

Outcomes at the baseline (t0), at the end (t9) and six weeks after the end of the program (t15). BPI, Brief Pain Inventory. Pain at its least, at its worst and on the average is asked about the last week.
[b] *Significant difference with t9*

Table 7: Results of the The Medical Outcome Study Short Form 36 (SF-36) questionnaire.

		t0	t9	t15	p
SF-36 (n=18)	Physical functioning	42.8 ± 18.7	47.8 ± 21.6	40.7 ± 23.9	NS
	RLPH	18.1 ± 31.8	24.5 ± 26.3	19.9 ± 23.8	NS
	RLEP	33.3 ± 41.2	48.1 ± 41.6	33.3 ± 44.3	NS
	Vitality	21.6 ± 13.8	35.8 ± 12.7[a]	29.4 ± 14.1	p=0.001
	Emotional well-being	47.1 ± 21.7	58.9 ± 20.9	43.1 ± 23.4[b]	p=0.006
	Social functioning	45.1 ± 29.7	45.8 ± 14.8	37.5 ± 22.7	NS
	Pain	31.0 ± 24.3	34.4 ± 17.1	33.5 ± 15.5	NS
	General health	29.4 ± 16.6	30.0 ± 20.1	31.1 ± 14.2	NS
	Health change	45.8 ± 35.6	54.2 ± 32.4	49.7 ± 28.5	NS
	PCS	30.5 ± 7.0	32.1 ± 6.8	31.1 ± 6.4	NS
	MCS	35.7 ± 10.9	41.2 ± 9.6	34.7 ± 11.9[b]	p=0.022

Outcomes at the baseline (t0), at the end (t9) and six weeks after the end of the program (t15). RLPH, role limitations due to physical health; RLEP, role limitation due to emotional problems; PCS, physical composite score; MCS, mental composite score.

[a] *Significant difference with t0*

[b] *Significant difference with t9*

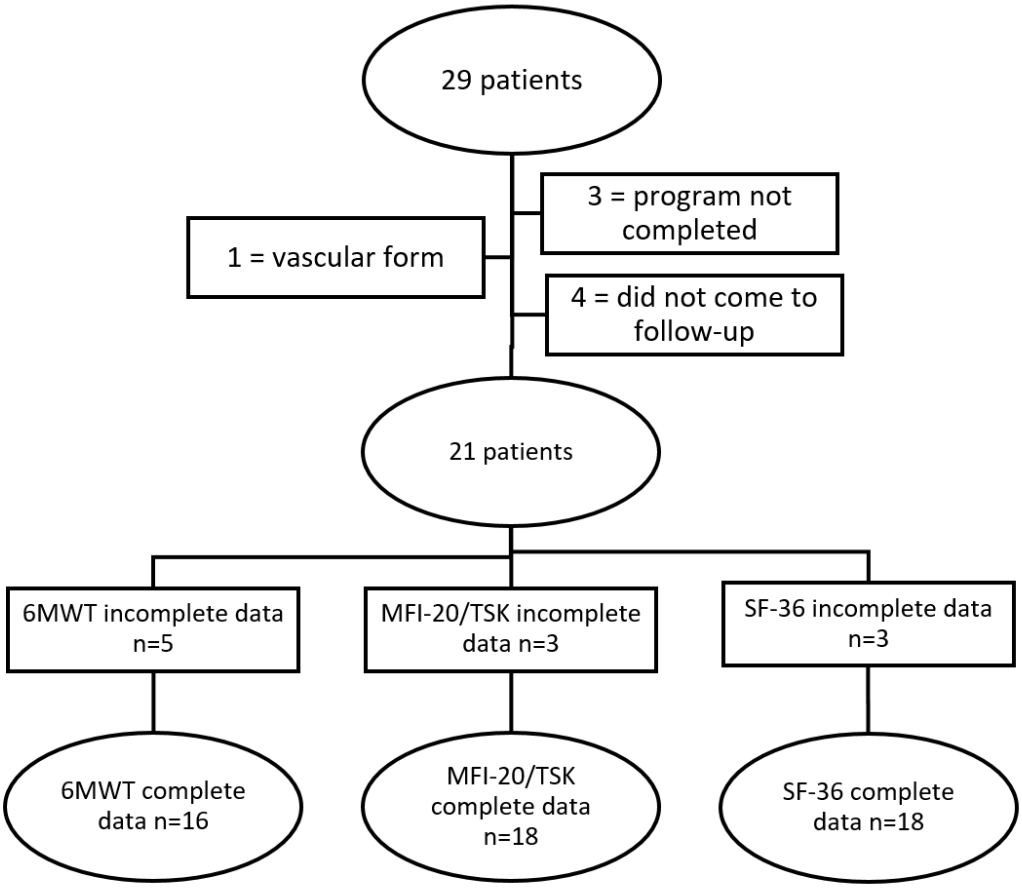

Figure 1: Inclusion and completed data flowchart

Annexe III

This is the prepared manuscript for submission.

Title: Immediate effects and 6-months follow-up of a rehabilitation program for patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: a prospective and controlled study.

Authors:

Adrien Hakimi[1,2] - https://orcid.org/0000-0003-2595-9819

Cyrille Bergoin[2,3] - https://orcid.org/0000-0001-6581-1056

Anna De Jesus[2,3]

Anne Hoorelbeke[2]

Philippe Ramon[2]

Oana Florea[2]

Claudine Fabre[1] - https://orcid.org/0000-0002-0441-9090

Patrick Mucci[1] - https://orcid.org/0000-0001-6703-1600

[1]Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, ULR 7369 - URePSSS - Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, F-59000 Lille, France.

[2]Clinique de la Mitterie, Lomme, France.

[3]Cabinet de pneumologie, Tourcoing, France.

Corresponding Author: Adrien Hakimi - adrien.hakimi.etu@univ-lille.fr - URePSSS, Eurasport, 413, avenue Eugène Avinée, 59120 Loos, France

Abstract:

Objectives: Although physical therapy and rehabilitation are frequently recommended for hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (hEDS), these therapeutic proposals haven't been scientifically validated. The objectives of this study were to evaluate the effects of a rehabilitation program (RP) for hEDS patients and to measure the sustainability of these effects after the RP. Methods: Patients were assessed 9 weeks before the RP (CTRL), at the beginning (PRE) and at the end of the RP (POST), six weeks (6W) and six months (6M) after the end of the RP. The assessments addressed functional exercise capacity, balance, kinesiophobia, fatigue, pain, quality of life, anxiety, depression and hyperventilation. Results: Twenty-two patients completed the RP and 19 the follow-up. No significant changes were observed during the control period. There was a significant improvement immediately after the RP for the functional exercise capacity, fatigue, quality of life and hyperventilation ($p<0.05$). Many variables showed a significant improvement at 6W comparing to PRE, reflecting a maintenance of the effects at 6W or a post-stage improvement. The number of significant differences was reduced at 6M and thus suggests a moderate maintenance of the effects in the medium term. Conclusion: This study support the effectiveness of a RP as a management tool for hEDS patients.

Keywords:

Exercise, Fatigue, Kinesiophobia, Physical activity, Quality of life

Key messages:

What is already known on this topic – Physical therapy and rehabilitation are frequently recommended in the management of hEDS, but the benefits of such programs have never been scientifically demonstrated by a prospective and controlled study.

What this study adds – A rehabilitation program can improves functional exercise capacity, fatigue, quality of life and hyperventilation in hEDS patients in comparison with a control period. There is a maintenance of the effects of the program at 6 weeks after the program or a post-stage improvement, but the number of maintained improvements was reduced at 6 months and raise the question of how to support patients after the rehabilitation.

How this study might affect research, practice or policy – The multidimensional improvement, with physical and psychological gains, should encourage other institutions to develop tailored rehabilitation programs for patients with hEDS. Further research should be conducted on the best form of rehabilitation program (outpatient vs inpatient, individual or group activities, duration, content) and the best solution to improve maintenance of effects at long term.

1. INTRODUCTION

Ehlers-Danlos Syndromes (EDS) are a group of inherited connective tissue disorders mainly characterized by joint hypermobility, skin hyperextensibility, and tissue fragility.(1) These syndromes present a great clinical and genetic heterogeneity and, since 2017, are classified in 13 subtypes.(1) The most common subtype is the hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (hEDS) .(2) There is a high phenotypic variability in hEDS with both musculoskeletal and non-musculoskeletal symptoms.(2) The most common and highly disabling symptoms are pain and fatigue.(3–5) Pain avoidance strategies can lead to kinesiophobia and reduced physical capacity.(6) Patients also experienced a wide range of symptoms, like dysautonomia, gastrointestinal disorders or breathing difficulties.(7–10) These symptoms are the cause of a diminished quality of life and have a significant psychosocial impact which can lead to anxiety or depression.(11–13) It is therefore necessary when assessing a patient to run a multidimensional exploration.

Although the worldwide number of patient with hEDS was estimated at 255 million in 2017 with a prevalence considered to be about 1/5000,(2) there are only few validated therapeutic proposals.(14–17) The most cited therapeutic proposal is the physical therapy but its effects for hEDS patients are not validated to date.(14,16,17) The recommendations about physical therapy suggest the use of active physiotherapy with education, reassurance, manual therapy, tape, hydrotherapy and relaxation training as well as graded exercises applied carefully in order to avoid pain exacerbation.(18) Physical exercise aims to improve functional capacity, muscular endurance and strength, proprioception and balance and is therefore recommended.(18)

Given the wide variability of symptoms associated with hEDS, a multidisciplinary approach in a health structure allows a full and specific assessment and treatment and seems particularly appropriate. But, until nowadays, only one pilot study (19) and one retrospective study (20) investigated the effects of a multidisciplinary rehabilitation program (RP) for hEDS patients. These studies showed encouraging results but the effects of a RP remain to be confirmed and validated by a prospective study with a control condition. In addition, it is necessary to know whether such an intervention has benefits that are maintained over time.

The objectives of this prospective study are first to evaluate the effects of an outpatient RP with a control period and second to measure the sustainability of the effects at six weeks and at six months after the RP.

2. METHODS

2.1. Patient and public involvement

The RP and the research protocol were developed and discussed during meetings with a national patient association (SED1+).

2.2. Participants

Patients were recruited at the Clinique de la Mitterie (Lomme, France) between September 2020 and May 2021. To be included, all patients had to be diagnosed hEDS. This diagnosis was made by physicians specialized in EDS and all patients received a specific physical assessment to ensure that they fulfilled the 2017 diagnostic criteria for hEDS.(1) Exclusion criteria were cardiovascular contraindications to physical activity or severe depression (Beck questionnaire score ≥ 20). All patients were volunteers and gave their informed consent. This clinical trial has been approved by a national ethics committee (CPP Ile de France IV, 2019/71) and registered on ClinicalTrials.gov (NCT04680793).

2.3. Study design

Inclusion and first assessment were conducted nine weeks before the beginning of the RP (CTRL). No treatment changes were requested from patients during this nine weeks period used as a control period. Patients were again assessed at the beginning of the RP (PRE), at the end of the RP (POST), six weeks after the end of the RP (6W) and six months after the end of the RP (6M) (Fig. 1). The assessments addressed functional exercise capacity, balance, kinesiophobia, fatigue, pain, quality of life, anxiety, depression and hyperventilation.

2.4. Rehabilitation program

The content of the RP is described more in detail in a previous retrospective study.(20) The RP was performed for a total duration of 9 weeks (20 days) during 4 weeks 2 days a week, then, after a week of rest, during 4 weeks 3 days a week and include 2/3 of physical activities (one hour sessions of ergometer, walking or various activities focused on muscular endurance, coordination, balance, and proprioception) and 1/3 of educational or mental well-being activities (knowledges about the disease and its management and relaxation).

2.5. Measurements

2.5.1. Demographical data and Beighton score

Sex, age and body mass index (BMI) were recorded. The Beighton score for the articular hypermobility and used for the 2017 diagnostic criteria was also recorded.(21)

2.5.2. Functional exercise capacity

The functional exercise capacity was evaluated by the six-minute walking test (6MWT) which is a validated tool used in various pathologies.(22,23) This test was performed in a gymnasium on a 20-meter course with marks on the ground every 5 meters. No encouragement was given during the test to ensure reproducibility.

2.5.3. Balance

Balance was assessed by stabilometry on a multi-axis motorized platform equipped with force sensors (Huber 360® Evolution, LPG systems, France). The assessments integrated into the device were used, namely the recording of the excursions of the center of pressure (CoP) in a standardized position during 50 seconds with eyes open (EO) and during 50 seconds with eyes closed (EC), always in this order. The data were acquired with a frequency of 40 Hz. Feet position was standardized with a foot wedge (feet forming an angle of 30° degrees and heels slightly apart). Assessments were conducted without shoes. The measurements are the 95% confidence ellipse area (CEA, area of the ellipse encompassing 95% of CoP samples in mm^2) and the sway path (SP, total length of CoP in mm).

2.5.4. Kinesiophobia

Kinesiophobia was evaluated with the Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK), a self-administered questionnaire validated in French.(24,25) The TSK measures the fear of movement and is used in various painful conditions. It includes 17 items evaluated on a 4-points Likert scale. The total score ranged from 17 to 68. A high score indicates a greater fear of movement.

2.5.5. Fatigue

Fatigue was assessed by the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) which is a self-administered questionnaire with 20 items validated in French.(26) Each item is transcribed on a scale of 1 to 5 points. Five dimensions are explored: general fatigue, physical fatigue, mental

fatigue, reduced activity and reduced motivation.(27) A high score indicates significant fatigue (or impact of fatigue).

2.5.6. Pain

Pain was assessed with the Brief Pain Inventory (BPI), a reliable self-administered questionnaire about pain severity (four items) and interference with daily living (7 items) validated in French.(28) Each item is evaluated on a numerical scale from 0 to 10. A high score indicates significant pain or significant interference in daily living. The pain interference score is the mean of the seven items' score on the interference.

2.5.7. Quality of life

Quality of life was assessed by the Medical Outcome Study Short Form (SF-36).(29) This self-administered questionnaire includes 36 items divided into 9 dimensions and is validated in French.(30) Each item is assessed on a Likert scale. The scores for each dimension range from 0 to 100. Mental Composite Score (MCS) and Physical Composite Score (PCS) have been calculated using the French recommendations for the standardization.(31)

2.5.8. Anxiety and depression

The Hospital Anxiety and Depression scale (HAD) includes 14 items, 7 for anxiety and 7 for depression.(32) Each item is rated from 0 to 3 and the scores for each dimension range from 0 to 21. Cut-off scores were established with 8 to 10 being uncertain symptomatology and above 10 being definite symptomatology.(32) The French version has been validated.(33,34)

2.5.9. Hyperventilation

The use of the Nijmegen questionnaire was initiated in response to clinical findings of hyperventilation in patients with hEDS.(35) It is a self-administered questionnaire with 16 items on the frequency of occurrence of symptoms. Responses are given on a 5-point ordinal scale ranging from "never" to "very frequent". Scores range from 0 to 64 points. A high score indicates severe hyperventilation. A cut-off score of > 23 points was determined to identify hyperventilation. The results are divided into 4 components: dyspnea, central tetany, peripheral tetany and tension.

2.6. Statistical analysis

Statistical analysis was performed on SigmaStat Version 3.5 (Systat Software Inc). The calculated sample size was 24 subjects to detect a minimal change of 54 meters (36) on the 6MWT distance with $\alpha = 0.05$ and $1-\beta = 0.8$ and an estimated standard deviation of 90 meters.

Before each statistical test, normality of the data distribution and equality of variances were tested. The changes over time were analyzed with a one way repeated measure analysis of variance (ANOVA). If normality distribution or equality of variance failed, a Friedman test a.k.a. one way repeated measures ANOVA on ranks was launched. If a significant difference was observed with ANOVAs, post-hoc tests were performed (Bonferroni t-test for parametric tests or Tukey test for non-parametric tests). The effects of the control period and the RP period were analyzed by looking for changes over CTRL, PRE, and POST. The sustainability of the effects was evaluated separately by looking for changes over PRE, POST, 6W, and 6M. Results were considered as significant for $p<0.05$. Data are expressed as mean ± standard deviation.

3. RESULTS

3.1. Patients

A flowchart of inclusions and exclusions is presented in figure 2. Thirty-six patients were initially assessed for eligibility, seven of whom did not meet the diagnostic criteria for hEDS, and four of whom cancelled their RP before the beginning. Thus, 25 patients were included at CTRL. Among these, three patients interrupted their RP (between PRE and POST) for health problems independent of the RP (cancer diagnosis and vascular disorders). Finally, twenty-two patients completed the RP (POST), 21 women and one man. The mean age at inclusion was 44±11 years, the mean BMI was 28±6 kg.m-2 and the mean Beighton score was 4.6±1.4.

When regarding baseline data (CTRL), 20 patients (91%) presented a Nijmegen total score >23 suggesting hyperventilation. About the HAD scale, seven patients (32%) presented an uncertain symptomatology and ten (45%) a definite symptomatology for anxiety. Eight patients (36%) presented an uncertain symptomatology and five (23%) a definite symptomatology for depression.

After the RP, three patients did not come at 6W nor at 6M. The data used to assess the sustainability of the effects at follow-up are those of the remaining 19 patients.

3.2. Control and Rehabilitation periods analysis (Table 1)

There was no significant difference between CTRL and PRE for all the data collected, i.e. there was no significant changes in the patients during the control period.

There was a significant improvement between PRE and POST for the distance walked during the 6MWT (+42m; $p<0.05$), for the MFI total score and physical fatigue (respectively -7.1; $p<0.01$ and -2; $p<0.05$), for the SF36 general health (+8.4; $p<0.01$) and for the Nijmegen peripheral tetany (-1.1; $p<0.05$).

Concerning the differences between CTRL and POST, there was significant improvements for the distance walked during the 6MWT ($p<0.05$), the TSK score ($p<0.05$), the MFI general fatigue ($p<0.05$), the MFI physical fatigue ($p<0.05$), the MFI reduced activity ($p<0.05$), the MFI reduced motivation ($p<0.05$), the MFI total score ($p<0.001$), the BPI average pain ($p<0.01$), the SF36 physical functioning ($p<0.05$), the SF36 vitality ($p<0.05$), the SF36 emotional well-being ($p<0.05$), the SF36 general health ($p<0.01$), the SF36 health change ($p<0.05$), the SF36 MCS ($p<0.05$), and the Nijmegen peripheral tetany ($p<0.05$).

3.3. Follow-up post-RP analysis (Table 2)

Regarding the data of the 19 patients who completed the follow-up, there was a significant improvement between PRE and POST for the distance walked during the 6MWT ($p<0.05$), the EC-CEA ($p<0.05$), the MFI total score ($p<0.05$), the SF36 physical functioning ($p<0.05$), the SF36 Role Limitation due to Emotional Problems (RLEP; $p<0.05$), the SF36 health change ($p<0.01$), and the SF36 MCS ($p<0.05$).

These improvements were maintained at 6 weeks for the EC-CEA ($p<0.05$), the MFI total score ($p<0.01$), the SF36 physical functioning ($p<0.05$) the SF36 RLEP ($p<0.01$), the SF36 health change ($p<0.01$), and the SF36 MCS ($p<0.01$). At 6 months only the distance walked during the 6MWT ($p<0.05$), and the SF36 physical functioning ($p<0.05$) where better than PRE.

Other variables showed no differences between PRE and POST but a significant improvement between PRE and 6W. This was found for the EC-SP ($p<0.05$), the MFI physical fatigue ($p<0.01$), the MFI mental fatigue ($p<0.05$), the BPI average pain ($p<0.001$), the SF36 vitality ($p<0.05$), the SF36 emotional well-being ($p<0.05$), the SF36 social functioning ($p<0.05$), the SF36 general health ($p<0.05$), the HAD depression ($p<0.05$), the Nijmegen dyspnea ($p<0.05$), and the Nijmegen total score ($p<0.01$).

In the same way, there was no difference between PRE and POST but a significant improvement between PRE and 6M for the TSK total score ($p<0.05$), the HAD depression ($p<0.05$), the Nijmegen dyspnea ($p<0.05$), and the Nijmegen total score ($p<0.05$).

The EO-SP, is the only variable which showed a significant improvement only between POST and 6W ($p<0.05$).

DISCUSSION

The objectives of this study were to evaluate the effects of an outpatient RP for hEDS patients and to measure the sustainability of these effects at six weeks and at six months after the RP.

The main results show no change during the 9-week control period and significant improvements in the functional exercise capacity, fatigue, quality of life and hyperventilation immediately after the RP. These data support the effectiveness of a RP compared to a control period in various mental and physical domains. At 6W, numerous parameters were maintained (mental and physical) but the number of significant differences is reduced at 6M and thus suggests a moderate maintenance of the effects in the medium term.

Rehabilitation is widely used and has been shown to be effective in other chronic diseases such as chronic obstructive pulmonary disease or multiple sclerosis.(37,38) One aim of the RP for hEDS patients is the return to a higher level of functional capacity in patients who are often deconditioned due to kinesiophobia for fear of injury.(6,14) The reintroduction of physical activity in a controlled environment and with professionals familiar with the disease shows them that it is possible to practice physical activity with a hEDS which moreover improves functional capacity as demonstrated by an enhancement of the distance walked during the 6MWT.

We could have expected an increase in fatigue at the end of the RP related to the increase in physical activity. However, there was a significant improvement in the physical and total MFI scores. Physical deconditioning was suggested as a cause for fatigue in hEDS,(5) it is therefore possible that the beneficial effect of reconditioning was superior than the fatigue induced by physical activity.

The improvement of a global indicator such as the SF36 general health, is also extremely positive in a disease with several manifestations, with one third of patients experiencing 15 to 25 symptoms (39) and with recommendations for global or holistic management.(2)

It is also important to note, beyond the significant results, that there is an overall improving trend for all the variables studied.

Although absent from the commonly described respiratory manifestations,(7,40) arguments for hyperventilation were found in 91% of patients in this study. The respiratory techniques learned during the RP focused on ventilation control and early identification of abnormalities such as hyperventilation and may explain in part the improvement in Nijmegen peripheral tetany. Future studies are needed to investigate the presence of hyperventilation in hEDS especially with clinical tests.

Concerning the follow-up analysis, we find slightly different significant results between PRE and POST than with the first analysis. However, the same dimensions were improved, namely, functional physical capacity, fatigue and quality of life. Most of these results are maintained at 6W and, as important, several significant differences appear at 6W. This can be considered as a post-RP improvement. It is possible that the positive effects of the RP are only fully perceived after a recovery period and with a return to daily life.

A certain maintenance of physical benefits of the RP at 6M is indicated by the significant differences for the functional physical capacity, kinesiophobia and physical functioning. However the number of significant differences with PRE at 6M post-RP is reduced in comparison with those at 6W. This raise the question of the patient follow-up after the RP. Although several strategies for maintaining benefits were developed during the RP (including some recommended for self-management intervention),(41) this seemed insufficient. The implementation of a post-RP with weekly interventions could be a solution to this problem. Post-RP have been evaluated in pulmonary rehabilitation and seem to be effective if the patient is adherent.(42,43) Other studies are needed to evaluate the effects of a post-rehabilitation program for hEDS patients.

One limitation of this study may be the number of patients that is just below the sample size calculated (n=22 vs. 24). The study was delayed due to the COVID pandemic and it was not possible to further extend the recruitment. Despite this, significant differences were found for the main outcome (6MWT distance) used for sample size calculation, suggesting that the number of patients included can be sufficient. The control period design has the advantage of offering treatment to all subjects. As the number of treatment options for these patients is very small, this was in our opinion the most ethical solution. In addition, each subject is his or her

own control, which limits inter-group variability, especially in a population with very high phenotypic variability.

To our knowledge, this is the first study evaluating the effects of an outpatient RP for hEDS patients (according to the 2017 criteria) with a comparison to a control period and with a follow-up. Given the few therapeutic proposals, it was important to demonstrate that rehabilitation could be effective for these patients. Moreover, the results obtained show a multidimensional improvement, including on very common and disabling domain such as fatigue. This should encourage other institutions to develop tailored rehabilitation programs for patients with hEDS.

In conclusion, a RP for patients with hEDS improves significantly functional exercise capacity, fatigue, quality of life and hyperventilation. Many effects are maintained or improved at 6-week follow-up but fewer at 6-month follow-up. These results show the value of a multidisciplinary management, based on physical activity and associated with educational or mental well-being activities for patients with hEDS.

Acknowledgment

The authors would like to thank the patients who have agreed to participate in this study as well as the entire staff of the Clinique de la Mitterie who took part in the good progress of the RP.

Competing interests

The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

Funding

The authors did not receive support from any organization for the submitted work.

References

1. 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.

2. Tinkle B, Castori M, Berglund B, Cohen H, Grahame R, Kazkaz H, et al. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history. Am J Med Genet C Semin Med Genet. mars 2017;175(1):48-69.

3. Bénistan K, Martinez V. Pain in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: New insights using new criteria. Am J Med Genet A. 2019;179(7):1226-34.

4. Chopra P, Tinkle B, Hamonet C, Brock I, Gompel A, Bulbena A, et al. Pain management in the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet. mars 2017;175(1):212-9.

5. Hakim A, De Wandele I, O'Callaghan C, Pocinki A, Rowe P. Chronic fatigue in Ehlers-Danlos syndrome-Hypermobile type. Am J Med Genet C Semin Med Genet. mars 2017;175(1):175-80.

6. Celletti C, Castori M, La Torre G, Camerota F. Evaluation of Kinesiophobia and Its Correlations with Pain and Fatigue in Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility Type. BioMed Res Int. 2013;2013:1-7.

7. Bascom R, Dhingra R, Francomano CA. Respiratory manifestations in the EHLERS–DANLOS syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 22 nov 2021;ajmg.c.31953.

8. 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.

9. De Wandele I, Rombaut L, Malfait F, De Backer T, De Paepe A, Calders P. Clinical heterogeneity in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos Syndrome. Res Dev Disabil. mars 2013;34(3):873-81.

10. Hakimi A, Bergoin C, Mucci P. What are the most important symptoms to assess in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome? A questionnaire study based on the Delphi technique. Disabil Rehabil. 18 déc 2021;1-7.

11. Bennett SE, Walsh N, Moss T, Palmer S. Understanding the psychosocial impact of joint hypermobility syndrome and Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type: a qualitative interview study. Disabil Rehabil. 18 juill 2019;1-10.

12. Berglund B, Pettersson C, Pigg M, Kristiansson P. Self-reported quality of life, anxiety and depression in individuals with Ehlers-Danlos syndrome (EDS): a questionnaire study. BMC Musculoskelet Disord. déc 2015;16(1).

13. Bovet C, Carlson M, Taylor M. Quality of life, unmet needs, and iatrogenic injuries in rehabilitation of patients with Ehlers-Danlos Syndrome hypermobility type/Joint Hypermobility Syndrome. Am J Med Genet A. août 2016;170(8):2044-51.

14. Buryk-Iggers S, Mittal N, Santa Mina D, Adams SC, Englesakis M, Rachinsky M, et al. Exercise and Rehabilitation in People With Ehlers-Danlos Syndrome: A Systematic Review. Arch Rehabil Res Clin Transl. mars 2022;100189.

15. Corrado B, Ciardi G. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and rehabilitation: taking stock of evidence based medicine: a systematic review of the literature. J Phys Ther Sci. 2018;30(6):843-7.

16. Palmer S, Davey I, Oliver L, Preece A, Sowerby L, House S. The effectiveness of conservative interventions for the management of syndromic hypermobility: a systematic literature review. Clin Rheumatol. mars 2021;40(3):1113-29.

17. Reychler G, De Backer M, Piraux E, Poncin W, Caty G. Physical therapy treatment of hypermobile Ehlers–Danlos syndrome: A systematic review. Am J Med Genet A. oct 2021;185(10):2986-94.

18. Engelbert RHH, Juul-Kristensen B, Pacey V, de Wandele I, Smeenk S, Woinarosky N, et al. The evidence-based rationale for physical therapy treatment of children, adolescents, and adults diagnosed with joint hypermobility syndrome/hypermobile Ehlers Danlos syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. mars 2017;175(1):158-67.

19. Bathen T, Hångmann AB, Hoff M, Andersen LØ, Rand-Hendriksen S. Multidisciplinary treatment of disability in ehlers-danlos syndrome hypermobility type/hypermobility syndrome: A pilot study using a combination of physical and cognitive-behavioral therapy on 12 women. Am J Med Genet A. déc 2013;161(12):3005-11.

20. Hakimi A, Bergoin C, Mucci P. Immediate and 6-week after effects of a rehabilitation program for EHLERS–DANLOS syndrome hypermobile type patients: A retrospective study. Am J Med Genet A. oct 2020;182(10):2263-71.

21. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. Ann Rheum Dis. 1 sept 1973;32(5):413-8.

22. ATS. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 1 juill 2002;166(1):111-7.

23. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandes NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. Eur Respir J. déc 2014;44(6):1447-78.

24. French DJ, Roach PJ, Mayes S. Peur du mouvement chez des accidentés du travail: L'Échelle de Kinésiophobie de Tampa (EKT). Can J Behav Sci Rev Can Sci Comport. janv 2002;34(1):28-33.

25. Monticone M, Ambrosini E, Rocca B, Foti C, Ferrante S. Responsiveness and minimal clinically important changes for the Tampa Scale of Kinesiophobia after lumbar fusion during cognitive behavioral rehabilitation. Eur J Phys Rehabil Med. juin 2017;(3).

26. Gentile S, Delaroziere JC, Favre F, Sambuc R, San Marco JL. Validation of the French « multidimensional fatigue inventory » (MFI 20). Eur J Cancer Care (Engl). mars 2003;12(1):58-64.

27. Smets EMA, Garssen B, Bonke B, De Haes JCJM. The multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. J Psychosom Res. avr 1995;39(3):315-25.

28. Poundja J, Fikretoglu D, Guay S, Brunet A. Validation of the French Version of the Brief Pain Inventory in Canadian Veterans Suffering from Traumatic Stress. J Pain Symptom Manage. juin 2007;33(6):720-6.

29. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-ltem Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection. Med Care. juin 1992;30(6):473-83.

30. Perneger TV, Leplège A, Etter JF, Rougemont A. Validation of a French-language version of the MOS 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) in young healthy adults. J Clin Epidemiol. août 1995;48(8):1051-60.

31. Leplège A, Ecosse E, Pouchot J, Coste J, Perneger TV. Le questionnaire MOS SF-36: manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores. Paris: Editions ESTEM; 2001.

32. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatr Scand. juin 1983;67(6):361-70.

33. Bocéréan C, Dupret E. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a large sample of French employees. BMC Psychiatry. déc 2014;14(1).

34. Lépine JP, Godchau M, Brun P, Lempérière T. Évaluation de l'anxiété et de la dépression chez des patients hospitalisés dans un service de médecine interne. Ann Med Psychol (Paris). févr 1985;143(2):175-89.

35. van Dixhoorn J, Duivenvoorden HJ. Efficacy of Nijmegen questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. J Psychosom Res. janv 1985;29(2):199-206.

36. Wise RA, Brown CD. Minimal Clinically Important Differences in the Six-Minute Walk Test and the Incremental Shuttle Walking Test. COPD J Chronic Obstr Pulm Dis. janv 2005;2(1):125-9.

37. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Airways Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 24 févr 2015 [cité 9 mai 2022]; Disponible sur: https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003793.pub3

38. Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS

Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 14 janv 2019 [cité 9 mai 2022]; Disponible sur: https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012732.pub2

39. Murray B, Yashar BM, Uhlmann WR, Clauw DJ, Petty EM. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: A characterization of the patients' lived experience. Am J Med Genet A. déc 2013;161(12):2981-8.

40. Chohan K, Mittal N, McGillis L, Lopez-Hernandez L, Camacho E, Rachinsky M, et al. A review of respiratory manifestations and their management in Ehlers-Danlos syndromes and hypermobility spectrum disorders. Chron Respir Dis. 1 janv 2021;18:147997312110253.

41. Bennett SE, Walsh N, Moss T, Palmer S. Developing a self-management intervention to manage hypermobility spectrum disorders (HSD) and hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (hEDS): an analysis informed by behaviour change theory. Disabil Rehabil. 8 juin 2021;1-10.

42. Butler SJ, Desveaux L, Lee AL, Beauchamp MK, Brusco NK, Wang W, et al. Randomized controlled trial of community-based, post-rehabilitation exercise in COPD. Respir Med. nov 2020;174:106195.

43. Jenkins AR, Gowler H, Curtis F, Holden NS, Bridle C, Jones AW. Efficacy of supervised maintenance exercise following pulmonary rehabilitation on health care use: a systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13:257-73.

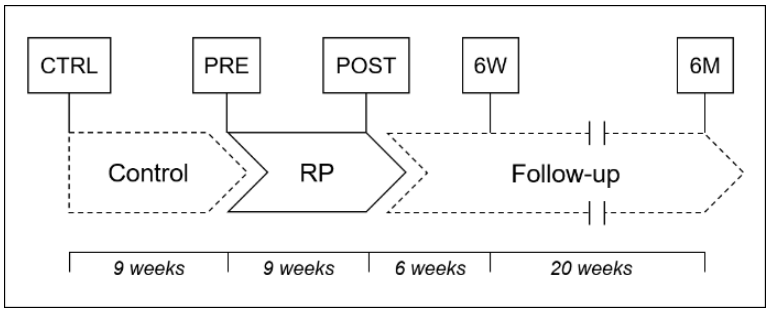

Fig 1: *Graphical representation of the study design.*
Abbreviations: 6W, assessment at 6 weeks after the end of the rehabilitation program; 6M, assessment at 6 months after the end of the rehabilitation program; CTRL, assessment 9 weeks before the rehabilitation program; POST, assessment at the end of the rehabilitation program; PRE, assessment at the beginning of the rehabilitation program; RP, rehabilitation program.

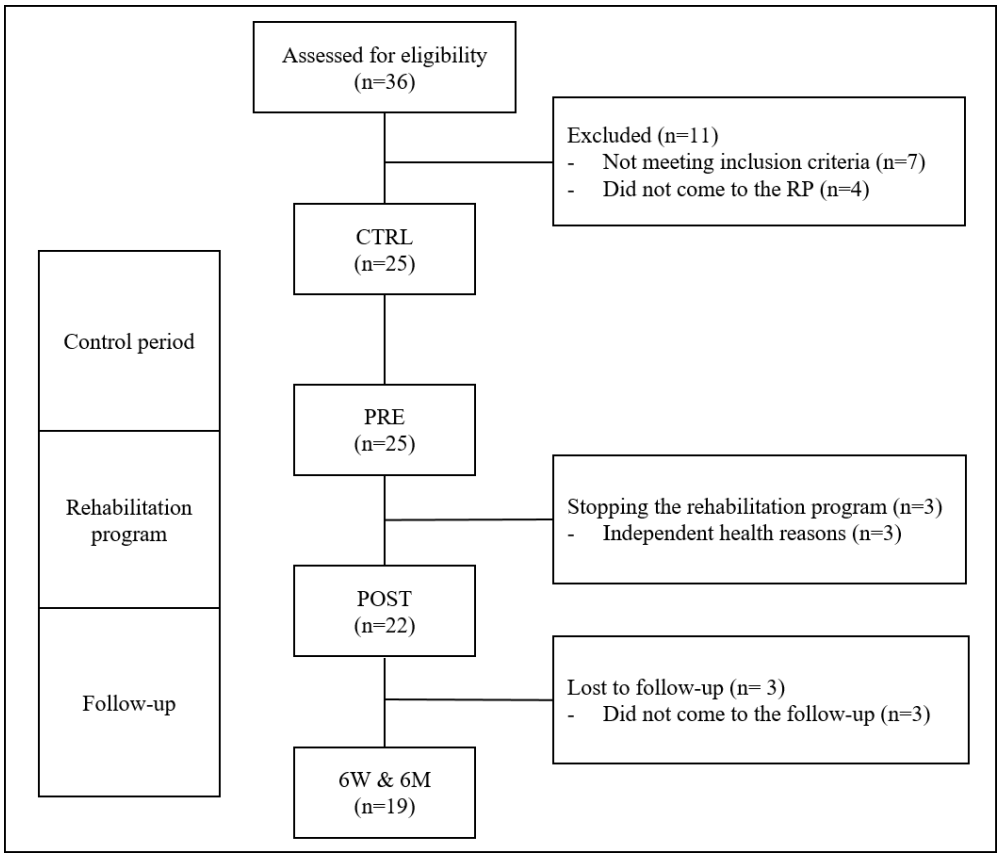

Fig. 2: *Inclusion flow diagram.*
Abbreviations: 6W, assessment at 6 weeks after the end of the rehabilitation program; 6M, assessment at 6 months after the end of the rehabilitation program; CTRL, assessment 9 weeks before the rehabilitation program; POST, assessment at the end of the rehabilitation program; PRE, assessment at the beginning of the rehabilitation program; RP, rehabilitation program.

Table 1: Measurements at CTRL, PRE and POST (n = 22).

Domain	Variable	CTRL	PRE	POST
Functional exercise capacity (6MWT)	**Distance (m)**	433 ± 139	459 ± 107	**501 ± 123*†**
Balance (Huber 360)	EO-CEA (mm²)	550 ± 539	538 ± 467	397 ± 278
	EO-SP (mm)	752 ± 270	742 ± 234	731 ± 205
	EC-CEA (mm²)	1990 ± 1765	2030 ± 1895	1453 ± 1361
	EC-SP (mm)	1403 ± 545	1533 ± 572	1409 ± 568
Kinesiophobia (TSK)	**Total score**	38.3 ± 7.0	37.6 ± 6.7	**35.3 ± 5.8***
Fatigue (MFI)	**General fatigue**	17.5 ± 2.4	16.5 ± 2.8	**15.1 ± 3.4***
	Physical fatigue	14.7 ± 3.1	14.9 ± 2.8	**12.9 ± 4.0*†**
	Mental fatigue	13.9 ± 3.9	13.9 ± 4.3	13.4 ± 4.3
	Reduced activity	13.4 ± 3.6	12.9 ± 3.3	**10.9 ± 3.6***
	Reduced motivation	9.5 ± 3.3	9.1 ± 2.7	**7.9 ± 2.9***
	Total score	69.0 ± 9.4	67.2 ± 9.0	**60.1 ± 12.7***†††**
Pain (BPI)	Worse pain	7.7 ± 1.6	7.4 ± 1.8	7.4 ± 1.9
	Least pain	3.1 ± 2.0	2.8 ± 1.8	2.3 ± 1.7
	Average pain	5.5 ± 1.7	5.1 ± 1.7	**4.5 ± 1.9****
	Immediate pain	5.3 ± 2.3	4.8 ± 1.9	4.6 ± 2.0
	Interference	5.0 ± 1.9	5.0 ± 2.1	4.5 ± 2.4
Quality of life (SF36)	**Physical functioning**	38.6 ± 21.9	40.2 ± 22.0	**51.1 ± 22.1***
	RLPH	10.2 ± 19.9	17.0 ± 26.0	21.6 ± 31.1
	RLEP	59.1 ± 42.3	53.0 ± 44.4	74.2 ± 43.6
	Vitality	22.0 ± 13.9	25.9 ± 15.6	**34.9 ± 18.4***
	Emotional well-being	56.7 ± 21.5	57.8 ± 24.5	**66.5 ± 20.4***
	Social functioning	39.2 ± 18.6	43.8 ± 21.0	50.1 ± 24.0
	Pain	34.8 ± 17.4	33.0 ± 19.3	36.5 ± 20.8

	General health	39.3 ± 11.3	38.9 ± 13.4	**47.3 ± 15.0**††**
	Health change	37.5 ± 24.1	38.6 ± 27.5	**60.2 ± 29.5***
	PCS	27.7 ± 7.9	28.7 ± 8.0	30.5 ± 9.6
	MCS	41.6 ± 10.2	41.8 ± 12.5	**47.2 ± 12.7***
Anxiety and depression (HAD)	Anxiety	9.5 ± 4.2	9.2 ± 4.2	8.5 ± 3.5
	Depression	7.8 ± 4.6	7.6 ± 4.4	6.6 ± 3.4
Hyperventilation (Nijmegen)	Dyspnea	9.4 ± 3.6	9.4 ± 3.1	8.3 ± 2.9
	Central tetany	9.9 ± 3.1	9.7 ± 3.3	9.5 ± 3.8
	Peripheral tetany	8.7 ± 3.4	8.6 ± 3.5	**7.5 ± 3.9*†**
	Tension	8.2 ± 2.6	8.0 ± 2.4	7.3 ± 2.5
	Total score	36.2 ± 7.9	35.6 ± 7.7	32.6 ± 9.5

Values are Mean ± SD. Abbreviations: 6MWT, six-minute walking test; BPI, brief pain inventory; CEA, 95% confidence ellipse area; CTRL, assessment 9 weeks before the rehabilitation program; EO, eyes open; EC, eyes closed; HAD, hospital anxiety and depression scale; MCS, mental composite score; MFI, multidimensional fatigue inventory; PCS, physical composite score; POST, assessment at the end of the rehabilitation program; PRE, assessment at the beginning of the rehabilitation program; RLEP, role limitation due to emotional problems; RLPH, role limitation due to physical health; RP, rehabilitation program; SF36, medical outcome study short form; SP, sway path; TSK, Tampa scale for kinesiophobia.

*Significant difference with CTRL (post-hoc test): * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$*

Significant difference with PRE (post-hoc test): † $p<0.05$, †† $p<0.05$.

Table 2: Measurements at PRE, POST, 6W and 6M (n = 19).

Domain	Variable	PRE	POST	6W	6M
Functional exercise capacity (6MWT)	**Distance (m)**	450 ± 110	**507 ± 120***	493 ± 128	**501 ± 117***
Balance (Huber 360)	EO-CEA (mm²)	563 ± 488	385 ± 259	427 ± 419	489 ± 558
	EO-SP (mm)	763 ± 246	733 ± 212	**630 ± 173†**	691 ± 222
	EC-CEA (mm²)	2224 ± 1966	**1458 ± 1420***	**1058 ± 1015***	1693 ± 1626
	EC-SP (mm)	1603 ± 581	1449 ± 599	**1174 ± 487***	1406 ± 558
Kinesiophobia (TSK)	**Total score**	38.6 ± 6.2	36.2 ± 5.5	36.7 ± 6.2	**34.3 ± 7.1***
Fatigue (MFI)	General fatigue	16.5 ± 2.5	15.1 ± 3.2	14.6 ± 3.1	15.4 ± 3.5
	Physical fatigue	14.8 ± 2.8	12.8 ± 3.8	**11.9 ± 2.7****	13.0 ± 2.5
	Mental Fatigue	14.7 ± 3.5	13.8 ± 4.2	**13.1 ± 3.9***	13.9 ± 4.5
	Reduced activity	13.1 ± 3.4	11.1 ± 3.8	11.0 ± 3.2	11.0 ± 3.4
	Reduced Motivation	9.4 ± 2.5	8.0 ± 2.9	7.9 ± 2.7	8.7 ± 3.5
	Total score	68.5 ± 8.0	**60.8 ± 12.3***	**58.6 ± 11.4****	62.1 ± 13.6
Pain (BPI)	Worse pain	7.5 ± 1.6	7.3 ± 2.1	6.8 ± 2.0	7.3 ± 2.1
	Least pain	2.8 ± 1.8	2.3 ± 1.8	2.1 ± 1.6	2.1 ± 1.6
	Average pain	5.1 ± 1.7	4.4 ± 2.0	**3.8 ± 1.7*****	4.5 ± 1.9
	Immediate pain	4.8 ± 1.9	4.6 ± 2.1	4.7 ± 2.2	4.2 ± 1.9
	Interference	5.2 ± 2.3	4.4 ± 2.5	3.8 ± 2.3	4.2 ± 2.3
Quality of life (SF36)	**Physical functioning**	38.9 ± 23.5	**51.8 ± 21.8***	**51.8 ± 23.5***	**52.6 ± 22.7***
	RLPH	19.7 ± 27.1	21.1 ± 30.3	46.1 ± 44.3	27.6 ± 31.1
	RLEP	45.6 ± 43.3	**70.2 ± 45.7***	**77.2 ± 38.6****	63.1 ± 39.9
	Vitality	24.7 ± 15.6	36.3 ± 17.0	**38.9 ± 18.1***	35.3 ± 18.2
	Emotional well-being	56.6 ± 23.9	65.1 ± 21.2	**66.1 ± 19.3***	62.9 ± 21.9
	Social functioning	42.8 ± 22.2	52.1 ± 22.0	**59.2 ± 22.8***	54.6 ± 24.0
	Pain	34.6 ± 20.3	38.2 ± 21.9	44.2 ± 19.8	45.0 ± 19.3
	General health	38.9 ± 12.9	46.1 ± 13.9	**48.4 ± 14.0***	45.8 ± 16.2

	Health change	38.2 ± 24.1	**63.2 ± 25.5****	**60.5 ± 28.0****	52.6 ± 23.4
	PCS	29.5 ± 8.3	31.0 ± 9.8	34.2 ± 10.7	33.4 ± 8.7
	MCS	40.2 ± 12.3	**46.5 ± 13.4***	**47.7 ± 11.6****	44.9 ± 11.1
Anxiety and depression (HAD)	Anxiety	9.7 ± 3.9	9.0 ± 3.2	8.8 ± 3.9	9.1 ± 4.0
	Depression	7.6 ± 4.2	6.4 ± 3.6	**5.8 ± 3.9***	**5.9 ± 4.8***
Hyperventilation (Nijmegen)	**Dyspnea**	8.9 ± 2.8	8.2 ± 3.0	**6.5 ± 2.4***	**6.7 ± 2.4***
	Central tetany	9.3 ± 3.4	9.3 ± 4.0	8.5 ± 3.9	9.2 ± 4.3
	Peripheral tetany	8.7 ± 3.5	7.5 ± 4.0	7.1 ± 4.3	7.3 ± 4.8
	Tension	8.1 ± 2.6	7.4 ± 2.5	7.1 ± 3.1	7.2 ± 3.2
	Total score	35.1 ± 8.0	32.4 ± 10.1	**29.2 ± 10.6****	**30.4 ± 10.2***

Values are Mean ± SD. Abbreviations: 6MWT, six-minute walking test; 6W, assessment at 6 weeks after the end of the rehabilitation program; 6M, assessment at 6 months after the end of the rehabilitation program; BPI, brief pain inventory; CEA, 95% confidence ellipse area; EO, eyes open; EC, eyes closed; HAD, hospital anxiety and depression scale; MCS, mental composite score; MFI, multidimensional fatigue inventory; PCS, physical composite score; POST, assessment at the end of the rehabilitation program; PRE, assessment at the beginning of the rehabilitation program; RLEP, role limitation due to emotional problems; RLPH, role limitation due to physical health; SF36, medical outcome study short form; SP, sway path; TSK, Tampa scale for kinesiophobia.
*Significant difference with PRE (post-hoc test): * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001*
Significant difference with POST (post-hoc test): † p<0.05.

Annexe IV

This is the submitted manuscript after a first revision to the European Journal of Applied Physiology.

Title: Evidence of ventilatory constraints during exercise in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome

Authors and affiliations:

Adrien Hakimi[1,2]

Cyrille Bergoin[2,3]

Patrick Mucci[1]

[1]Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, ULR 7369 - URePSSS - Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, F-59000 Lille, France.

[2]Clinique de la Mitterie, Lomme, France.

[3]Cabinet de pneumologie, Tourcoing, France.

Corresponding Author:

Adrien Hakimi - adrien.hakimi.etu@univ-lille.fr

ORCID:

Adrien Hakimi https://orcid.org/0000-0003-2595-9819

Patrick Mucci https://orcid.org/0000-0001-6703-1600

Cyrille Bergoin https://orcid.org/0000-0001-6581-1056

Acknowledgment:

The authors would like to thank the patients who agreed to participate in this study and the entire staff of the Clinique de la Mitterie.

Abstract:

Purpose: Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (hEDS) is a connective tissue disorder with many different symptoms such as pain, fatigue, dysautonomia or respiratory symptoms. Among the respiratory manifestations described, the most frequent are exertional dyspnea and breathing difficulties. Mechanical ventilatory constraints during exercise could participate in these respiratory manifestations. The objective of this study was to explore the response of pulmonary flow-volume loops to exercise in patients with hEDS and to look for dynamic hyperinflation and expiratory flow limitation during exercise. Methods: For this purpose, breathing pattern and tidal exercise flow-volume loops were recorded at two workloads (30% and 80% of the peak power output) of a constant load exercise test. Results: Twelve patients were included (11 women, mean age 41±14 years). The results showed a decrease ($p = 0.028$) in the inspiratory capacity (from 3.12±0.49 L to 2.97±0.52 L), an increase ($p = 0.025$) in the end-expiratory lung volume (from 0.73±0.68L to 0.88±0.66L and from 17±12% to 21±12% of forced vital capacity) between the two workloads in favor of dynamic hyperinflation, and half of the patients had expiratory flow limitations. Conclusion: This exploratory study provides evidence for mechanical ventilatory constraints during exercise in patients with hEDS, which may induce discomfort during exercise and could contribute to the respiratory symptomatology.

Trial registration number: This study is part of a larger clinical trial (ID: NCT04680793, December 2020).

Keywords:

breathing, dynamic hyperinflation, expiratory flow limitation, flow-volume loops, hypermobility, lung

Abbreviation List:

CLET - constant load exercise test

EDS - Ehlers-Danlos syndrome

EELV - end-expiratory lung volume

EFL - expiratory flow limitation

EILV - end-inspiratory lung volume

fb - breathing frequency

FEV1 - forced expiratory volume in one second

FVC - forced vital capacity

hEDS - hypermobile Ehlers-Danlos syndrome

HR - heart rate

IC - inspiratory capacity

MVV - maximal voluntary ventilation

PPO - peak power output

RER – respiratory exchange ratio

SpO2 - arterial oxygen saturation

Ti - inspiratory time

Ttot - total respiratory time

V̇CO2 - carbon dioxide output

V̇E - minute ventilation

V̇O2 - oxygen uptake

VT - tidal volume

Main text

Introduction

Ehlers-Danlos syndromes (EDSs) are a group of inherited connective tissue disorders mainly characterized by joint hypermobility, skin hyperextensibility, and tissue fragility (Malfait et al., 2017). These syndromes present great clinical and genetic heterogeneity and are classified in 13 subtypes (Malfait et al., 2017). The most common type is hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (hEDS), whose diagnosis remains clinical (Sulli et al., 2018). In addition to the musculoskeletal manifestations, general symptoms, such as pain and fatigue, are usually presents in patients with hEDS, as well as dysautonomia, gastrointestinal disorders, anxiety, or respiratory symptoms (Castori et al., 2010; De Wandele et al., 2013; Tinkle et al., 2017). Breathing difficulties and exertional dyspnea are frequently reported (Bascom et al., 2021; Castori et al., 2010; Chohan et al., 2021; Hamonet et al., 2016; Morgan et al., 2007), but only a few experimental studies have been conducted on lung function in patients with hEDS (Reychler et al., 2019).

The respiratory symptoms of hEDS are still not clearly explained and raise many questions (Bascom et al., 2021). In patients with hEDS, some studies have reported preserved pulmonary function (Reychler et al., 2019), while other studies have found increased lung volumes (Morgan et al., 2007), restrictive or mixed respiratory insufficiencies (Castori et al., 2010), gas transfer anomalies (Ayres et al., 1985; Morgan et al., 2007) or deficits in inspiratory muscles strength (Reychler et al., 2019). Anomalies in lung or chest wall compliance and deformities of the thoracic cage have also been reported (Ayres et al., 1985; Morgan et al., 2007). These last impairments may be at the origin of mechanical ventilatory constraints during exercise, leading to dyspnea (Neder et al., 2019).

During exercise, in order to respond to the increase in metabolic demand, increased ventilation leads to an expansion of the tidal volume. In healthy young subjects, this tidal volume response results in the utilization of inspiratory and expiratory reserves (i.e., to a decrease in end-expiratory lung volume [EELV] and an increase in end-inspiratory lung volume [EILV]) (Milne et al., 2020). However, in the case of an increase in lung compliance (e.g., due to collagen or extracellular matrix abnormalities that can be found in EDS), the energy stored at the end of inspiration could be reduced and lead to an early involvement of the expiratory muscles and difficulties in ensuring sufficient exhalation. In this case, the increase in tidal volume is achieved with a temporary increase in EELV above its resting level and a decrease in inspiratory

capacity (Langer et al., 2014). This breathing pattern is called dynamic hyperinflation and leads to early ventilatory limitation and functional weakness of the inspiratory muscles (Langer et al., 2014). It may be hypothesized that mechanical ventilatory constraints, such as dynamic hyperinflation and/or expiratory flow limitation, could exist in patients with hEDS during exercise.

To our knowledge, the pulmonary mechanical constraints during exercise have not been studied in patients with hEDS. These constraints are commonly explored using breathing reserve, which is a comparison of the ventilation achieved during exercise and the maximal voluntary ventilation (MVV) measured at rest (Guenette et al., 2013; Johnson et al., 1999; Neder et al., 2019; Nourry et al., 2006). But, breathing reserve does not provide precise information on the type or source of ventilatory constraints (Guenette et al., 2013; Johnson et al., 1999; Neder et al., 2019; Nourry et al., 2006). It was shown that the use of tidal exercise flow-volume loops plotted within the maximal flow-volume loop provide more specific information, in particular about the breathing strategy during exercise (Guenette et al., 2013; Johnson et al., 1999; Neder et al., 2019; Nourry et al., 2006). Furthermore, assessment of the response of flow-volume loops to exercise is a useful tool for the investigation of exercise intolerance and exertional dyspnea (Johnson et al., 1999; Neder et al., 2019). The degree of expiratory flow limitation (EFL) is an index of the balance between ventilatory demand and ventilatory capacity combined with how the subject chooses to regulate their EELV (Johnson et al., 1999).

The objective of this study was to explore the mechanical ventilatory constraints to exercise and to investigate the response of flow-volume loops at two exercise intensities in order to determine the achievement of dynamic hyperinflation and/or EFL in patients with hEDS. The hypothesis was that patients with hEDS could present ventilatory constraints to exercise as expiratory flow limitations or hyperinflation.

Materials and Methods

Patients

The participants were recruited among the patients who were undergoing a rehabilitation program in the Clinique de la Mitterie (Lomme, France). The rehabilitation program is based on physical activity (2/3) and on educational or mental well-being activities (1/3). It was designed for hEDS patients and is described elsewhere (Hakimi et al., 2020). Inclusion criteria were having performed recent cardiopulmonary exercise testing and having been diagnosed

with hEDS according to the 2017 criteria (Malfait et al., 2017). All patients were volunteers and gave their informed consent. This study is part of a clinical trial that has been approved by a national ethics committee (CPP Ile de France IV, 2019/71).

Study design

First, patients performed an incremental cardiopulmonary exercise test before their inclusion in a rehabilitation program. Then, during the first week of the rehabilitation program, patients performed spirometry, followed by a constant load exercise test (CLET) with measurement of pulmonary flow-volume loops.

1. Incremental cardiopulmonary exercise test

This incremental test was conducted on a calibrated, electromagnetically braked cycle ergometer (Ergoselect 200, Ergoline, Germany), with a computerized open-circuit gas collection system (Ergocard, Medisoft, Belgium). Before the start of each test, the airflow sensor was calibrated with a 3 L syringe, and gas analyzers were calibrated against known gases. It consisted of a 1-minute warm-up (the warm-up workload varied according to the fitness level), followed by a progressive increase of workload in a ramp of 10 W/min. The peak power output (PPO) was determined during this test. Heart rate (HR) and cycle by cycle data, including oxygen consumption ($\dot{V}O2$), carbon dioxide output ($\dot{V}CO2$), breathing frequency (fb), tidal volume (Vt), and minute ventilation ($\dot{V}E$), were measured. Predicted maximal HR (HRmax, pred) was estimated as follows: HRmax, pred = (208-0.7) x age (Tanaka et al., 2001). The respiratory exchange ratio (RER) was calculated as follow: RER = $\dot{V}CO2/\dot{V}O2$. Predicted maximal oxygen consumption was estimated as recommended by the American Thoracic Society with Wasserman equations (American Thoracic Society & American College of Chest Physicians, 2003; Wasserman, 2005).

2. Spirometry

A forced spirometry maneuver was conducted just before the CLET following the current recommendations (Graham et al., 2019). The material (the same as for the incremental test) was calibrated before each test. The spirometry allowed us to establish a maximal pulmonary flow-volume envelope. The equations used to calculate the predicted values are the global lung function initiative 2012 equations (Quanjer et al., 2012). The MVV was estimated as follows: MVV = FEV1 x 40 (Campbell, 1982), where FEV1 is the forced expiratory volume in 1 second measured with spirometry.

3. Constant load exercise test (CLET)

The CLET was conducted on the same ergometer with the same measurement system as the incremental cardiopulmonary exercise test. Patients started with 3 minutes of pedaling at a moderate workload of 30% of PPO. This was followed by 2 minutes of linear increase to 80% of PPO. Then, the patient was instructed to pedal for as long as possible at a target workload corresponding to 80% of PPO, with a maximum of 20 minutes. The target pedaling frequency was 60 rpm. If the patient could no longer maintain the pedaling frequency (55 rpm minimum) or reach the 20 minute limit, the test was stopped and the patient began a recovery period at 30% of PPO. The same data as for the incremental test were recorded, in addition to inspiratory time (Ti), total respiratory time (Ttot) and arterial oxygen saturation as indicated by pulse oximetry (SpO2). Dyspnea was assessed at rest before and at the end of the exercise testing by the modified Borg scale (Borg, 1982).

In order to investigate ventilatory constraints, we performed tidal exercise flow-volume loops by using inspiratory capacity (IC) maneuvers at the third minute of the exercise at 30% of PPO and at the end of the exercise at 80% of PPO. These maneuvers correct the relative position of the tidal volume in the maximal flow-volume envelope during exercise and permit us to calculate the EELV and EILV in percentages of the forced vital capacity (FVC) as follows (Guenette et al., 2013):

EELV = [(FVC-IC) x 100] / FVC

EILV = [(EELV + Vt) x 100] / FVC.

Dynamic hyperinflation is considered in this study when EELV at 80% of PPO equals or exceeds the 30% of PPO value (Johnson et al., 1999). The EFL was graphically calculated as the volume that meets or exceeds the expiratory boundary of the maximal flow-volume loop and was expressed as a percent of VT as previously described (Johnson et al., 1999).

Breathing reserve was estimated from MVV and $\dot{V}E$ reached during exercise, according to the following equation (Johnson et al., 1999):

BR (%) = [(MVV- $\dot{V}E$) / MVV] x 100.

Ventilatory efficiency, which represents the quantity of ventilation needed to eliminate metabolically produced CO2, was evaluated using the $\dot{V}E/\dot{V}CO2$ ratio (Neder et al., 2019; Sun et al., 2002). A mismatching between ventilation and CO2 production can contribute to exercise dyspnea (Sun et al., 2002).

All cycle by cycle data measured during the CLET were averaged by minute. Every minute where an IC maneuver was conducted was removed from the analysis. The 3 minutes of exercise at 30% of PPO were averaged and used as the 30% of PPO values. The last minute of the exercise at 80% of PPO without IC maneuvers was used as the 80% of PPO value. If a subject failed to achieve at least 1 minute at 80% of PPO, the averaged minute was replaced by the last value measured at 80% of PPO.

Statistical analysis

Data are described with mean and standard deviation (SD). Statistical analysis was performed on SigmaStat Version 3.5 (Systat Software Inc). Before each test, normality of the data distribution and equality of variances were tested. Differences between the 30% of PPO values and the 80% of PPO values from the CLET were tested with a paired t-test or a Wilcoxon signed rank test. Results were considered as significant for a p-value < 0.05.

Results

1. Patients

Twelve patients, including 11 women and 1 man, were included in this study. All patients were diagnosed with hEDS according to the 2017 criteria. Anthropometric data are presented in Table 1.

2. Incremental cardiopulmonary exercise test

Data from the incremental test are presented in Table 2. Overall, the patients showed limited aerobic fitness, with a mean of 79% of the predicted V̇O2peak. Only two patients conserved a V̇O2peak of more than 100% of the predicted value. All other patients were between 57% and 83% of the predicted V̇O2peak values.

3. Spirometry

The spirometry data were within the normal range (Table 1), except for one patient with FEV1 at 74% of the predicted value and FVC at 73% of the predicted value but a FEV1/FVC ratio of 83% (102% of the predicted value). Three subjects present FEV1 values $\geq$ 100% of the predicted value, four subjects between 90% and 99% and four subjects between 80% and 89%. In the same way, two subjects had FVC values $\geq$ 100% of the predicted value, six subjects between 90% and 99% and three subject between 80% and 89%. The FEV1/FVC ratios were between 75% and 93%.

4. Constant load exercise test

No patient reached the maximum 20 minutes on the cycle exercise at 80% of PPO. The average time to exhaustion at 80% of PPO was 200 ± 165 seconds. Most of the patients (n=8) stopped for exhaustion with inability to further maintain the pedaling frequency of 55 rpm, 2 patients stopped for dyspnea, and 2 patients because of articular pain in the legs. The mean cardiorespiratory data and the breathing pattern corresponding to 30% of PPO and 80% of PPO are presented respectively in Tables 3 and 4. There was a significant ($p < 0.05$) increase in the $\dot{V}O2$, HR, $\dot{V}E$, fR, VT and Ti/Ttot ratio. There was a significant increase in dyspnea assessed by the modified Borg scale from 0.9 ± 1.4 at rest to 5.5 ± 1.7 at the end of the test. No significant change for neither the SpO2 nor for the $\dot{V}E/\dot{V}CO2$ ratio was observed.

Regarding the mechanical ventilatory constraints to exercise, breathing reserve significantly ($p < 0.001$) decreased from 83% ± 4% to 60% ± 12% between 30% and 80% of PPO. A significant decrease in the IC ($p = 0.028$) and a significant increase in EELV ($p = 0.025$) associated with a significant increase in EILV ($p < 0.001$) were observed (Table 5 and Figure 1). All patients showed an increase in EILV (from 4.0% to 25.3% of FVC). Three patients showed a decrease in EELV (4.6%, 3.8% and 0.2% of FVC, respectively) and nine patients showed dynamic hyperinflation (i.e., an increase from 1.3% to 13.4% of FVC). In addition, EFLs were found in six patients (50%), with a mean limitation equal to 46% of VT (from 16% to 75%) at 30% of PPO and equal to 43% of VT (from 33% to 58%) at 80% of PPO. There was no significant change for the EFL between the exercise at 30% of PPO and the exercise at 80% of PPO.

Discussion

The main objective of this study was to explore the pulmonary mechanical constraints to exercise in patients with hEDS and to investigate the response of flow-volume loops to exercise. The results showed a significant increase in EELV during exercise in favor of dynamic hyperinflation, and half of the patients had EFL.

The majority of patients showed reduced peak oxygen consumption in comparison with predicted values during the incremental test. This is an indicator of reduced exercise capacity (American Thoracic Society & American College of Chest Physicians, 2003). As mentioned by some authors, fear of trauma and pain can lead to deconditioning and exercise intolerance, which could contribute to the exertional dyspnea observed during the CLET (Baeza-Velasco et al., 2019; Syx et al., 2017). The cycling time to exhaustion recorded by the patients at 80% of

PPO (200 ± 165 seconds) was relatively low. Indeed, it is comparable to the times observed in patients with chronic obstructive pulmonary disease (about 4 minutes) at 75% of their PPO (van 't Hul et al., 2003). This supports impaired exercise capacity in patients with hEDS. However, we have to take into account that the participants in this study were recruited among future participants in a rehabilitation program and that respiratory comorbidities were not recorded although this could have been interesting.

At the end of the incremental exercise or during CLET, breathing reserves were relatively substantial (around 60% during CLET at 80% PPO), as it is generally reported in healthy subjects (American Thoracic Society & American College of Chest Physicians, 2003). This result did not support existence of mechanical ventilatory constraints during exercise. Nevertheless, it was not surprising because, during CLET, the exercise intensities were submaximal and the spirometric data were mostly within the normal ranges. However, analysis of breathing reserve alone is insufficient to estimate mechanical limitations of breathing, as largely described in the literature (Guenette et al., 2013; Johnson et al., 1999; Neder et al., 2019; Nourry et al., 2006). The use of tidal exercise flow-volume loops during exercise has provided additional information on the respiratory pattern of these patients. The significant increase in EELV found during exercise is an argument for dynamic hyperinflation in patients with hEDS. For these patients, the tidal volume expansion during exercise is achieved by a major reduction in the inspiratory reserve volume (represented by the increase in EILV), which is normally compensated in healthy subjects by a decrease in EELV (Milne et al., 2020). This theoretical reduction in EELV allows the optimal positioning of the VT on the pressure-volume curve of the respiratory system (Langer et al., 2014; Milne et al., 2020). As there is no decrease here, the reduction in length of the inspiratory muscles translates to a diminished force generating capacity and to an increased elastic load (Langer et al., 2014).

In addition, EFL was observed in half of the patients. It may be due to abnormalities such as the tendency toward airway collapse, as highlighted by Morgan et al. (2007). This tendency toward EFL may be one of the causes of dynamic hyperinflation, with the need to increase operational lung volumes to reduce these flow limitations. However, as half of the patients do not have EFL, this hypothesis does not fully explain the general trend towards hyperinflation.

Based on the hypothesis that lung compliance may be increased in hEDS (Morgan et al., 2007), the energy stored at the end of inspiration could be reduced. In this case, active and premature involvement of the expiratory muscles may be necessary. This early work of the expiratory muscles associated with a potential limited strength of these muscles (Reychler et al., 2019)

could explain the absence of a decrease in EELV. However, this mechanism should be compensated by the drop in compliance as EILV approaches the maximal lung volume (Johnson et al., 1999). Therefore, compliance impairment does not completely explain hyperinflation either. Further investigations are needed in order to clarify the involved mechanisms. A study with electromyographical activation of respiratory muscles during exercise and of lung compliance in hEDS could provide further information.

In addition, the inspiratory muscle weakness that has been shown in patients with hEDS (Reychler et al., 2019) could be also at the origin of a decrease in the velocity of inspiratory muscle contraction, thus an increase in inspiratory time leading to dynamic hyperinflation. In our case, the inspiratory time increase between 30% and 80% of PPO from 39% of the respiratory total time to 45%. Although these values increase, they remain below or within the described values from healthy sedentary individuals of between 45% and 47% (Neder et al., 2003). The changes in inspiratory times alone, therefore, do not explain the dynamic hyperinflation.

Proprioceptive impairment has been shown in hEDS (Rombaut et al., 2010; Scheper et al., 2017). It is possible that these sensory disorders also affect the proprioceptive receptors of the rib cage and respiratory muscles. Thus, poor perception of lung volumes could also be a partial explanation for the dynamic hyperinflation. Abnormalities in sensory perception could also influence the thresholds of dyspnea perception, particularly in a predominantly female population in which greater dyspnea perception is found compared to men (Archiza et al., 2021). However, these hypothesis need to be explored in further studies.

Finally, as frequently described in the literature (Chohan et al., 2021), the results showed significant dyspnea in patients with hEDS during the CLET. The observed $\dot{V}E/\dot{V}CO2$ ratios of 38.4% at 30% of PPO and of 37.5% at 80% of PPO are above the recommended value of 34% for establishing ventilatory inefficiency (Neder et al., 2019). This ventilatory inefficiency associated with the dynamic hyperinflation may reflect neuromotor uncoupling and could partly explain the exertional dyspnea (Neder et al., 2019).

Conclusion

In conclusion, this exploratory study provides, for the first time, evidence for ventilatory constraints during exercise in patients with hEDS, such as dynamic hyperinflation and EFL. These constraints may induce discomfort during exercise. Further investigations of lung

function in hEDS, during exercise and at rest, are needed to better understand the underlying mechanisms and to generalize to a wider patient population with hEDS.

Statements and declarations

Funding

The authors did not receive support from any organization for the submitted work.

Competing interests

The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

Compliance with Ethical Standards:

This study is part of a clinical trial that has been approved by a national ethics committee (CPP Ile de France IV, 2019/71). All patients were volunteers and gave their informed consent.

Data availability statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Authors' contribution

AH, CB, and PM contributed to the design and implementation of the research, to the analysis of the results and to the writing of the manuscript.

References

American Thoracic Society & American College of Chest Physicians. (2003). ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 167(2), 211-277. https://doi.org/10.1164/rccm.167.2.211

Archiza, B., Leahy, M. G., Kipp, S., & Sheel, A. W. (2021). An integrative approach to the pulmonary physiology of exercise : When does biological sex matter? European Journal of Applied Physiology, 121(9), 2377-2391. https://doi.org/10.1007/s00421-021-04690-9

Ayres, J. G., Pope, F. M., Reidy, J. F., & Clark, T. J. (1985). Abnormalities of the lungs and thoracic cage in the Ehlers-Danlos syndrome. Thorax, 40(4), 300-305. https://doi.org/10.1136/thx.40.4.300

Baeza-Velasco, C., Bulbena, A., Polanco-Carrasco, R., & Jaussaud, R. (2019). Cognitive, emotional, and behavioral considerations for chronic pain management in the Ehlers–Danlos syndrome hypermobility-type : A narrative review. Disability and Rehabilitation, 41(9), 1110-1118. https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1419294

Bascom, R., Dhingra, R., & Francomano, C. A. (2021). Respiratory manifestations in the EHLERS–DANLOS syndromes. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, ajmg.c.31953. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31953

Borg, G. A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. Medicine and Science in Sports and Exercise, 14(5), 377-381.

Campbell, S. C. (1982). A comparison of the maximum voluntary ventilation with the forced expiratory volume in one second : An assessment of subject cooperation. Journal of Occupational Medicine.: Official Publication of the Industrial Medical Association, 24(7), 531-533.

Castori, M., Camerota, F., Celletti, C., Danese, C., Santilli, V., Saraceni, V. M., & Grammatico, P. (2010). Natural history and manifestations of the hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome : A pilot study on 21 patients. American Journal of Medical Genetics Part A, 152A(3), 556-564. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33231

Chohan, K., Mittal, N., McGillis, L., Lopez-Hernandez, L., Camacho, E., Rachinsky, M., Mina, D. S., Reid, W. D., Ryan, C. M., Champagne, K. A., Orchanian-Cheff, A., Clarke, H., & Rozenberg, D. (2021). A review of respiratory manifestations and their management in Ehlers-Danlos syndromes and hypermobility spectrum disorders. Chronic Respiratory Disease, 18, 147997312110253. https://doi.org/10.1177/14799731211025313

De Wandele, I., Rombaut, L., Malfait, F., De Backer, T., De Paepe, A., & Calders, P. (2013). Clinical heterogeneity in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos Syndrome. Research in Developmental Disabilities, 34(3), 873-881. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.11.018

Graham, B. L., Steenbruggen, I., Miller, M. R., Barjaktarevic, I. Z., Cooper, B. G., Hall, G. L., Hallstrand, T. S., Kaminsky, D. A., McCarthy, K., McCormack, M. C., Oropez, C. E., Rosenfeld, M., Stanojevic, S., Swanney, M. P., & Thompson, B. R. (2019). Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 200(8), e70-e88. https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST

Guenette, J. A., Chin, R. C., Cory, J. M., Webb, K. A., & O'Donnell, D. E. (2013). Inspiratory Capacity during Exercise : Measurement, Analysis, and Interpretation. Pulmonary Medicine, 2013, 1-13. https://doi.org/10.1155/2013/956081

Hakimi, A., Bergoin, C., & Mucci, P. (2020). Immediate and 6-week after effects of a rehabilitation program for EHLERS–DANLOS syndrome hypermobile type patients : A retrospective study. American Journal of Medical Genetics Part A, 182(10), 2263-2271. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61772

Hamonet, C., Vienne, M., Leroux, C., Letinaud, M. P., Paumier, J., Dehecq, B., Metlaine, A., Brock, I., & Bird, F. M. (2016). Manifestations respiratoires dans le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED). Nouveaux apports thérapeutiques. Journal de Réadaptation Médicale : Pratique et Formation en Médecine Physique et de Réadaptation, 36(1), 56-61. https://doi.org/10.1016/j.jrm.2015.11.002

Johnson, B. D., Weisman, I. M., Zeballos, R. J., & Beck, K. C. (1999). Emerging Concepts in the Evaluation of Ventilatory Limitation During Exercise. Chest, 116(2), 488-503. https://doi.org/10.1378/chest.116.2.488

Langer, D., Ciavaglia, C. E., Neder, J. A., Webb, K. A., & O'Donnell, D. E. (2014). Lung hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease : Mechanisms, clinical implications and treatment. Expert Review of Respiratory Medicine, 8(6), 731-749. https://doi.org/10.1586/17476348.2014.949676

Malfait, F., Francomano, C., Byers, P., Belmont, J., Berglund, B., Black, J., Bloom, L., Bowen, J. M., Brady, A. F., Burrows, N. P., Castori, M., Cohen, H., Colombi, M., Demirdas, S., De Backer, J., De Paepe, A., Fournel-Gigleux, S., Frank, M., Ghali, N., … Tinkle, B. (2017). The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, 175(1), 8-26. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31552

Milne, K. M., Domnik, N. J., Phillips, D. B., James, M. D., Vincent, S. G., Neder, J. A., & O'Donnell, D. E. (2020). Evaluation of Dynamic Respiratory Mechanical Abnormalities During Conventional CPET. Frontiers in Medicine, 7, 548. https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00548

Morgan, A. W., Pearson, S. B., Davies, S., Gooi, H. C., & Bird, H. A. (2007). Asthma and airways collapse in two heritable disorders of connective tissue. Annals of the Rheumatic Diseases, 66(10), 1369-1373. https://doi.org/10.1136/ard.2006.062224

Neder, J. A., Berton, D. C., Marillier, M., Bernard, A.-C., & O.Donnell, D. E. (2019). The role of evaluating inspiratory constraints and ventilatory inefficiency in the investigation of dyspnea of unclear etiology. Respiratory Medicine, 158, 6-13. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.09.007

Neder, J. A., Dal Corso, S., Malaguti, C., Reis, S., De Fuccio, M. B., Schmidt, H., Fuld, J. P., & Nery, L. E. (2003). The pattern and timing of breathing during incremental exercise : A normative study. European Respiratory Journal, 21(3), 530-538. https://doi.org/10.1183/09031936.03.00045402

Nourry, C., Deruelle, F., Fabre, C., Baquet, G., Bart, F., Grosbois, J.-M., Berthoin, S., & Mucci, P. (2006). Evidence of Ventilatory Constraints in Healthy Exercising Prepubescent Children. Pediatric Pulmonology, 41(2), 133-140. https://doi.org/10.1002/ppul.20332

Quanjer, P. H., Stanojevic, S., Cole, T. J., Baur, X., Hall, G. L., Culver, B. H., Enright, P. L., Hankinson, J. L., Ip, M. S. M., Zheng, J., Stocks, J., & the ERS Global Lung Function Initiative. (2012). Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range : The global lung function 2012 equations. European Respiratory Journal, 40(6), 1324-1343. https://doi.org/10.1183/09031936.00080312

Reychler, G., Liistro, G., Piérard, G. E., Hermanns-Lê, T., & Manicourt, D. (2019). Inspiratory muscle strength training improves lung function in patients with the hypermobile Ehlers-Danlos syndrome : A randomized controlled trial. American Journal of Medical Genetics Part A, 179(3), 356-364. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61016

Rombaut, L., De Paepe, A., Malfait, F., Cools, A., & Calders, P. (2010). Joint position sense and vibratory perception sense in patients with Ehlers–Danlos syndrome type III (hypermobility type). Clinical Rheumatology, 29(3), 289-295. https://doi.org/10.1007/s10067-009-1320-y

Scheper, M., Rombaut, L., de Vries, J., De Wandele, I., van der Esch, M., Visser, B., Malfait, F., Calders, P., & Engelbert, R. (2017). The association between muscle strength and activity limitations in patients with the hypermobility type of Ehlers–Danlos syndrome : The impact of proprioception. Disability and Rehabilitation, 39(14), 1391-1397. https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1196396

Sulli, A., Talarico, R., Scirè, C. A., Avcin, T., Castori, M., Ferraris, A., Frank, C., Grunert, J., Paolino, S., Bombardieri, S., Schneider, M., Smith, V., Cutolo, M., Mosca, M., & Malfait, F. (2018). Ehlers-Danlos syndromes : State of the art on clinical practice guidelines. RMD Open, 4(Suppl 1), e000790. https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000790

Sun, X.-G., Hansen, J. E., Garatachea, N., Storer, T. W., & Wasserman, K. (2002). Ventilatory Efficiency during Exercise in Healthy Subjects. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 166(11), 1443-1448. https://doi.org/10.1164/rccm.2202033

Syx, D., De Wandele, I., Rombaut, L., & Malfait, F. (2017). Hypermobility, the Ehlers-Danlos syndromes and chronic pain. Clinical and Experimental Rheumatology, 35 Suppl 107(5), 116-122.

Tanaka, H., Monahan, K. D., & Seals, D. R. (2001). Age-predicted maximal heart rate revisited. Journal of the American College of Cardiology, 37(1), 153-156. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01054-8

Tinkle, B., Castori, M., Berglund, B., Cohen, H., Grahame, R., Kazkaz, H., & Levy, H. (2017). Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type) : Clinical description and natural history. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, 175(1), 48-69. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31538

van ’t Hul, A., Gosselink, R., & Kwakkel, G. (2003). Constant-load cycle endurance performance : Test-retest reliability and validity in patients with COPD. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation, 23(2), 143-150. https://doi.org/10.1097/00008483-200303000-00012

Wasserman, K. (Éd.). (2005). Principles of exercise testing and interpretation : Including pathophysiology and clinical applications (4th ed). Lippincott Williams & Wilkins.

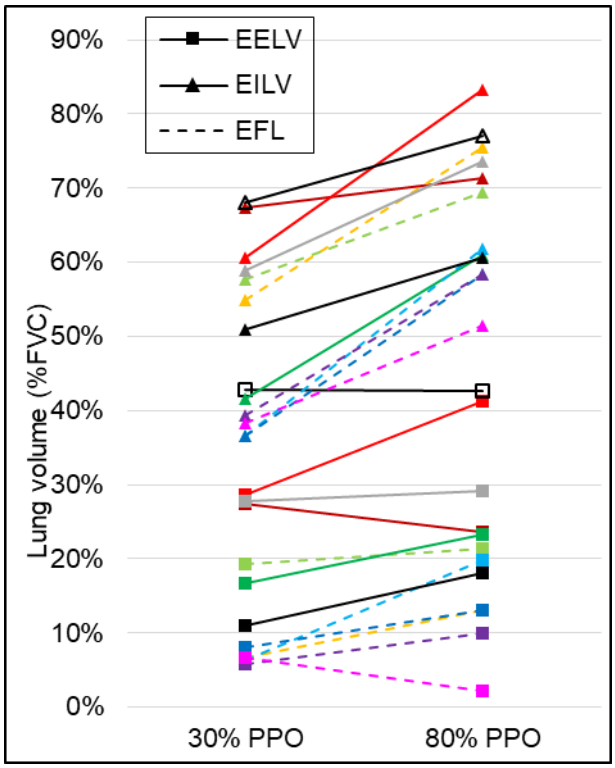

Fig. 1 : Individual changes in EELV and EILV for all patients (n = 12) between 30% of PPO and 80% of PPO. The male participant is represented by empty markers.

Table 1: Anthropometric and spirometry data.

Data (n = 12)	**Mean ± SD [Min : Max]**
Age (years)	41 ± 14 [23 : 65]
Height (cm)	172 ± 9 [159 : 192]
Weight (kg)	79 ± 13 [58 : 99]
BMI (kg/m^2)	26.6 ± 3.6 [21.4 : 32.0]
Beighton score	5.2 ± 1.5 [3 : 7]
FVC (L)	3.85 ± 0.84
(% predicted value)	(92 ± 9%)
FEV_1 (L)	3.18 ± 0.75
(% predicted value)	(93 ± 11%)
FEV_1/FVC (%)	82 ± 5
(% predicted value)	(100 ± 6%)
MVV (L/min)	127 ± 30

Abbreviations: BMI, body mass index; FVC, forced vital capacity; FEV_1, forced expiratory volume in 1 second; MVV, maximal voluntary ventilation.

Table 2: Ventilatory threshold and peak data during incremental cardiopulmonary exercise.

Data (n = 12)	**Mean ± SD**	
	Ventilatory threshold	**Peak**
Power Output (W)	64 ± 20	108 ± 34
$\dot{V}O_2$ (L/min)	0.96 ± 0.26	1.42 ± 0.38
(% predicted value)	*(53 ± 13)*	*(79 ± 23)*
(mL/kg/min)	12.3 ± 3.3	18.4 ± 4.9
HR (bpm)	120 ± 18	151 ± 21
(% predicted value)	*(66 ± 7)*	*(84 ± 9)*
$\dot{V}_E$ (L/min)	32 ± 8	58 ± 19
Breathing reserve (%)	69 ± 6	47 ± 15
Respiratory exchange ratio	0.99 ± 0.08	1.15 ± 0.12
f_b (breaths/min)	23.7 ± 4.2	31.0 ± 6.2
V_T (L)	1.3 ± 0.38	1.8 ± 0.4

Abbreviations: $\dot{V}O_{2peak}$, oxygen uptake at peak exercise; HR, heart rate; $\dot{V}_E$, minute ventilation; MVV, maximal voluntary ventilation; f_b, breathing frequency; V_T, tidal volume.

Table 3: Mean cardiorespiratory data during constant load exercise test.

Data (n = 12)	**30% PPO**	**80% PPO**
Workload (W)	32 ± 10	86 ± 27*
$\dot{V}O_2$ (L/min)	0.67 ± 0.12	1.33 ± 0.33*
(% predicted value)	*(38 ± 10)*	*(76 ± 25)*
HR (bpm)	102 ± 14	142 ± 23*
(% predicted value)	*(57 ± 8)*	*(79 ± 14)*
SpO_2 (%)	96.4 ± 1.8	97.1 ± 1.5

Values are mean ± SD. Abbreviations: $\dot{V}O_2$, oxygen uptake; HR, heart rate; SpO_2, arterial oxygen saturation.
**Significant difference with 30% PPO.*

Table 4: Breathing pattern during constant load exercise test.

Data (n = 12)	**30% PPO**	**80% PPO**
$\dot{V}_E$ (L/min)	20.5 ± 4.4	49.8 ± 16.4*
Breathing reserve (%)	83 ± 4	60 ± 12*
f_b (breaths/min)	20 ± 4	26 ± 6*
V_T (L)	1.08 ± 0.22	1.91 ± 0.30*
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$	38.4 ± 3.9	37.5 ± 7.9
T_i/T_{tot}	0.39 ± 0.04	0.45 ± 0.04*

Values are mean ± SD. Abbreviations: $\dot{V}_E$, minute ventilation; MVV, maximal voluntary ventilation; f_b, breathing frequency; V_T, tidal volume; $\dot{V}CO_2$, carbon dioxide output; T_i, inspiratory time; T_{tot}, total respiratory time.
**Significant difference with 30% PPO.*

Table 5: Pulmonary flow volume data during constant load exercise.

	30% PPO	**80% PPO**
IC (L)	3.12 ± 0.49	2.97 ± 0.52*
EELV (%FVC)	17 ± 12	21 ± 12*
EELV (L)	0.73 ± 0.68	0.88 ± 0.66*
EILV (%FVC)	51 ± 12	67 ± 10*
EILV (L)	2.00 ± 0.81	2.60 ± 0.81*
Number of subjects with EFL (% of total number)	6 (50%)	6 (50%)
EFL (L)	0.55 ± 0.27	0.75 ± 0.28
EFL (%V_T)	46 ± 22	43 ± 10

Values are mean ± SD, except for number of subjects with EFL which is the number of subjects and the percentage of the total number of subjects.
Abbreviations: IC, inspiratory capacity; EELV, end-expiratory lung volume; FVC, forced vital capacity; EILV, end-inspiratory lung volume; V_T, tidal volume; EFL, expiratory flow limitation.
IC, EELV, and EILV are expressed for all the subjects (n = 12). EFL in L and %V_T are expressed only for the six expiratory flow limited subjects.
**Significant difference with 30% PPO.*

Optimisation de la prise en charge par l'activité physique des patients atteints d'un syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile.

Introduction : Le syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile (SEDh) fait partie des troubles héréditaires du tissu conjonctif et présente une grande variabilité phénotypique avec de nombreux symptômes décrits. Parmi ces derniers on retrouve des symptômes respiratoires qui ont été assez peu étudiés et dont l'étiologie reste inconnue. A ce jour il n'y a pas de de proposition thérapeutique validée scientifiquement pour les patients atteints d'un SEDh.
Objectif : L'objectif général de ce travail de thèse était d'optimiser la prise en charge par l'activité physique du SEDh.
Méthode : Pour répondre à cet objectif, cinq études ont été menées. Afin de mieux comprendre les attentes des patients, ils ont été interrogé sur les domaines de santé les plus importants à évaluer. Les effets d'une prise en charge par la réadaptation ont ensuite été mesurés rétrospectivement puis prospectivement avec une comparaison à une période contrôle et un suivi à moyen terme. Afin d'étudier les symptômes respiratoires à l'exercice, une exploration des contraintes mécaniques ventilatoires a été menée. Enfin, ce sont la capacité à percevoir le volume pulmonaire et l'impact d'une charge cognitive sur le contrôle de la ventilation qui ont été étudiés dans une dernière étude.
Résultats : La première étude a montré que la douleur, la fatigue et les troubles du sommeil ainsi que les troubles musculosquelettiques font partie des domaines les plus importants à évaluer selon les patients. Toutefois, le consensus n'a pas été établi, probablement en raison de la grande variabilité phénotypique de ces patients. Les deux études menées sur les effets d'un programme de réadaptation ont montré des bénéfices de cette forme de prise en charge sur de nombreux domaines. Elles montrent également un maintien modéré des effets à moyen terme qui nécessiterait de développer un programme post-réadaptation. L'étude suivante a montré la présence de contraintes mécaniques ventilatoires à l'exercice chez ces patients avec une tendance à l'hyperinflation dynamique et des limitations du débit expiratoire. Enfin, la dernière étude a montré une perception altérée du volume pulmonaire et une ventilation erratique lors de la réalisation d'une tâche cognitive. L'ensemble de ces travaux, par le biais d'une meilleure compréhension de la maladie et la validation d'outils thérapeutiques, apporte des éléments essentiels pour l'optimisation de la prise en charge du SEDh.

Mots-clefs : *contraintes mécaniques ventilatoires, mécanique respiratoire, perception du volume pulmonaire, réadaptation, respiration dysfonctionnelle*

Optimization of management by physical activity in patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome.

Introduction: Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (hEDS) is an inherited connective tissue disorder with a large phenotypic variability and many described symptoms. Among these are respiratory symptoms, which have been poorly studied and whose etiology remains unknown. To date, there is no scientifically validated therapeutic proposal for patients with hEDS.
Objective: The general objective of this thesis was to optimize the management through physical activity of hEDS.
Method: To achieve this objective, five studies were conducted. In order to better understand the patients' needs, they were asked about the most important health domains to be evaluated. The effects of rehabilitation management were then evaluated retrospectively and prospectively with comparison to a control period and medium-term follow-up. In order to study respiratory symptoms during exercise, an exploration of mechanical ventilatory constraints was conducted. Finally, the ability to perceive lung volume and the impact of cognitive load on ventilatory control were studied in a last study.
Results: The first study showed that pain, fatigue and sleep disorders as well as musculoskeletal disorders were among the most important domains to be assessed according to the patients. However, the consensus was not reached, probably due to the high phenotypic variability of these patients. The two studies conducted on the effects of a rehabilitation program showed benefits of this form of management on many domains. They also showed a moderate maintenance of effects in the medium term, which would require the development of a post-rehabilitation program. The next study showed the presence of mechanical ventilatory constraints during exercise in these patients with a tendency to dynamic hyperinflation and expiratory flow limitations. Finally, the last study showed an altered perception of lung volume and erratic ventilation when performing a cognitive task. All of this work, through a better understanding of the disease and the validation of therapeutic tools, provides essential elements for the optimization of the management of hEDS.

Key-words: *dysfunctional breathing, lung volume perception, mechanical ventilatory constraints, rehabilitation, respiratory mechanics*