

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

2021

Syndrome CHARGE

Argumentaire scientifique

Septembre 2021

Centre de Référence Maladies Rares des Anomalies du développement et syndromes malformatifs (SOOR)

Filière de Santé Maladies Rares des Anomalies du développement avec ou sans déficience intellectuelle de causes rares (AnDDi-Rares)

Centre de Référence Maladies Rares des Syndromes de Pierre Robin et troubles de succion-déglutition congénitaux (SPRATON)

Filière de Santé Maladies Rares des Malformations de la tête, du cou et des dents (TETECOUC)



AnDDi-Rares

Cet argumentaire a été élaboré par les centres de référence "Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs" et "Syndromes de Pierre Robin et troubles de succion-déglutition congénitaux". Il a servi de base à l'élaboration du PNDS du syndrome CHARGE.
Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence SPRATON et de la Filière TETECOU :
<https://www.tete-cou.fr/spraton/accueil> <https://www.tete-cou.fr/>

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule	5
Argumentaire	6
1 Recherche bibliographique.....	6
2 Critères de sélection des articles	6
2.1 Études transversales	6
2.2 Anténatal	10
2.3 Endocrinologie	10
2.4 Ophtalmologie	12
2.5 ORL / voies respiratoires	13
2.6 Gastro-entérologie et alimentation	17
2.7 Cardiologie	18
2.8 Maxillo-facial / dentaire	19
2.9 Neuro-développement	20
2.10 Immunologie	23
2.11 Orthopédie	25
2.12 Adolescents et adultes	26
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	27
Annexe 2. Liste des participants.....	28
Références bibliographiques	31

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CSC	Canaux semi-circulaires
DS	Dérivation standard
DBC	Developmental Behaviour Checklist
ERG	Électro-rétinogramme
GH	Growth Hormone
HAS	Haute autorité de santé
HH	Hypogonadisme hypogonadotrope
IC	Implant cochléaire
IDCV	Immunodéficience commune variable
Ig	Immunoglobulines
IRM	Imagerie par résonance magnétique
K-ABC	Kaufman Assessment Battery for Children
MFDGA	Mandibulofacial dysostosis type Guion-Almeida
NEPSY	Developmental neuropsychological assessment
NP-MOT	Neuropsychomotor test
OCT	Tomographie par cohérence optique
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PEA	Potentiels évoqués auditifs
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
QI	Quotient intellectuel
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
RGO	Reflux gastro-œsophagien
SA	Semaines d'aménorrhée
SC	Syndrome CHARGE
TOC	Troubles obsessionnels compulsifs
TSA	Troubles du spectre autistique
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children

Préambule

Le PNDS sur le syndrome CHARGE a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

1 Recherche bibliographique

La recherche documentaire a été réalisée via PubMed via les mots clés suivants :

- CHARGE syndrome
- CHARGE syndrome and diagnostic
- CHARGE syndrome and epidemiology
- CHARGE syndrome and phenotype
- CHARGE syndrome and antenatal / prenatal
- CHARGE syndrome and hypogonadotropism
- CHARGE syndrome and growth
- CHARGE syndrome and endocrine
- CHARGE syndrome and ophthalmology / coloboma
- CHARGE syndrome and sleep
- CHARGE syndrome and autism
- CHARGE syndrome and development
- CHARGE syndrome and adulthood

Il n'a pas été indiqué d'années limites.

2 Critères de sélection des articles

2.1 Études transversales

Tableau 1a. Données épidémiologiques et phénotypiques			
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Résultats et signification
Jongman, 2006, Pays-Bas (1)	Description du spectre phénotypique du syndrome CHARGE (SC) et de l'implication des mutations de <i>CHD7</i>	107 patients avec une suspicion de SC, séquençage de <i>CHD7</i>	Implication majeure de <i>CHD7</i> dans le SC (mutation identifiée chez 69/107 patients), absence de corrélation génotype-phénotype mise en évidence
Lalani, 2006, États-Unis (2)	Mutations de <i>CHD7</i> et syndrome CHARGE, modèles murins de mutations <i>CHD7</i>	Séquençage de <i>CHD7</i> chez 110 patients avec un diagnostic de SC	Mutation de <i>CHD7</i> retrouvée chez 64/110 patients
Lehalle, 2014, France (3)	Mutations de <i>EFTUD2</i> et description clinique	36 patients avec mutation de <i>EFTUD2</i> (atteints de MFDGA)	Description clinique, 14 patients initialement adressés pour suspicion de SC
Janssen, 2012, Pays-Bas (4)	Description des mutations rapportées de <i>CHD7</i>	802 patients avec mutation <i>CHD7</i>	Majorité des mutations sont uniques, incidence du SC 1/15-17000

Tableau 1a. Données épidémiologiques et phénotypiques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Résultats et signification
Legendre, 2017, France (5)	Rechercher une corrélation génotype-phénotype et présenter l'hétérogénéité clinique du SC	119 patients atteints d'un SC	Mutation de <i>CHD7</i> chez 87% des cas typiques et 58% des atypiques, pas de corrélation génotype-phénotype démontrée, les symptômes les plus fréquents sont : surdité/hypoplasie des CSC, anomalies hypophysaires/hypogonadisme, anomalie des oreilles externes, visage carré, arhinencéphalie/anosmie.
Bergman, 2011, Pays-Bas, (6)	Description du spectre phénotypique associé aux mutations de <i>CHD7</i>	280 patients avec une mutation de <i>CHD7</i>	Proposition de recommandations pour l'analyse de <i>CHD7</i> et de la prise en charge clinique des patients
Bergman, 2010, Pays-Bas, (7)	Déterminer les causes de mortalité après la période néonatale	7 patients décédés en période post-néonatale, série de 48 patients et revue de la littérature	Les facteurs principaux de mortalité post-néonatale sont : troubles de la déglutition, les fausses routes, le RGO et les �v�nements post-opératoires.
Hale, 2016, �tats-Unis (8)	Description des formes atypiques de SC associées à une mutation de <i>CHD7</i> et définir une définition large du SC	28 patients avec un diagnostic de SC et revue de la littérature	Des mutations de <i>CHD7</i> peuvent être impliquées dans des formes plus légères du SC. Les différentes atteintes retrouvées dans le SC doivent être recherchées chez ces patients.
Delahaye, 2007, France (9)	Description de la variabilité clinique intra-familiale dans le SC	2 familles avec mutation de <i>CHD7</i>	Variabilité phénotypique au sein d'une même famille, avec des formes plus légères. �voquer les mosa�iques parentales lors du conseil génétique.
Jongmans, 2009, Pays-Bas, (10)	Déterminer l'implication de <i>CHD7</i> dans le syndrome de Kallmann	S�qu�n�age de <i>CHD7</i> chez 36 patients atteints d'un syndrome de Kallmann et 20 avec un hypogonadisme hypogonadotrope (HH) idiopathique	Mutations de <i>CHD7</i> identifiées chez 3 patients présentant un syndrome de Kallmann, associés à des symptômes retrouvés dans le SC
Xu, 2018, Suisse, (11)	Déterminer l'implication de <i>CHD7</i> dans l'HH congénital	S�qu�n�age d'exome chez 116 patients atteints d'HH congénital	Identification d'un variant rare de <i>CHD7</i> chez 18/116 des patients, dont 5 pathogènes ou probablement pathogènes. 4/5 de ces patients présentent d'autres signes cliniques du spectre du SC.

Tableau 1a. Données épidémiologiques et phénotypiques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Résultats et signification
Stratto, 2018, États-Unis, (12)	Évaluer l'expérience douloureuse dans le SC et l'utilisation d'outils de mesure non verbaux de la douleur	Questionnaire rempli par 53 parents d'enfants atteints d'un SC	Les épisodes douloureux, aigus et chroniques peuvent être difficiles à identifier et engendrer des modifications du comportement. Les douleurs les plus rapportées sont les migraines, les migraines abdominales, la constipation, les suites chirurgicales et les otites chroniques.

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 1b. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Résultats et signification
Verloes, 2005, France (13)	Définir les critères diagnostiques du SC	Non	Non précisé		Propositions de critères majeurs et mineurs
Blake, 1998, Canada (14)	Définir les critères diagnostiques et proposer une prise en charge	Non	Non précisé		Propositions de critères majeurs et mineurs, prise en charge des différentes manifestations
Blake, 2006, Canada (15)	Mise à jour des principaux signes cliniques et de leur prise en charge	Non	Non précisé		
Hefner, 2017, États-Unis, (16)	Décrire le diagnostic, le conseil génétique et la prise en charge du SC	Non	Non précisé		Grande variabilité clinique, nécessité d'une prise en charge globale
Usman, 2020, États-Unis (17)	Définition et prise en charge du SC	Non	Non précisé		Définition, évaluation initiale et traitements dans le SC
Van Ravenswaaij-Arts, Pays-	Description clinique et de la prise en charge	Non	Non précisé		Mise à jour de la présentation et des

Tableau 1b. Revues systématiques de la littérature					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Résultats et signification
Bas, 2020, (18)	des pathologies liées aux mutations <i>CHD7</i>				recommandations
Zentner, 2010, États-Unis, (19)	Revue des caractéristiques cliniques des patients testés pour <i>CHD7</i>	Non	379 patients avec un SC issus de 25 études (254 avec mutation de <i>CHD7</i> et 125 sans mutation identifiée)		Les patients avec mutation de <i>CHD7</i> présentent plus fréquemment un colobome, une dysplasie des CSC et une paralysie faciale.

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 1c. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, pays référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Trider, 2017, Canada (20)	Protocole de prise en charge du SC	Oui	Équipe multidisciplinaire travaillant pour le SC, professionnels, conférence internationale SC	Oui	Évaluation auprès des associations des patients, professionnels, conférence internationale SC	Pise en charge multidisciplinaire détaillée
De Geus, 2017, Pays-Bas (21)	Compléter le protocole proposé par trider <i>et al.</i> , particulièrement sur le plan neuroradiologique	Oui	Non	Non	Revue de la littérature	Importance d'un protocole de prise en charge. Proposition d'un protocole en neuro-imagerie

2.2 Anténatal

Tableau 2a. Données épidémiologiques et phénotypiques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Résultats et signification
Legendre, 2012, France (22)	Décrire la présentation anténatale du SC	40 fœtus atteints d'un SC avec mutation <i>CHD7</i>	Critères diagnostiques pour période anténatale ou l'examen foetopathologique
Millischer, 2019, France (23)	Identification des anomalies IRM prénatales dans le SC	26 fœtus avec un diagnostic de SC	Les éléments les plus fréquemment rapportés sont : l'arhinencéphalie, l'hypoplasie des CSC, les anomalies de la fosse postérieure, forme spécifique des os du rocher
Sanlaville, 2006, France (24)	Description phénotypique fœtus atteints d'un SC	10 fœtus avec mutation <i>CHD7</i>	Arhinencéphalie et agénésie de CSC sont des signes constants
Busa, 2016, France (25)	Description des éléments cliniques retrouvés au cours de la grossesse	Collecte des données prénatales de 12 enfants atteints d'un SC	RCIU rapporté chez 2 patients, fréquence élevée des malformations cardiaques et cérébrales, échographie de référence requise pour recherche dysplasie des oreilles, des CSC, atrésie de choanes et la microphthalmie
Acanfora, 2016, France (26)	Déterminer le terme de la grossesse à partir duquel les sillons olfactifs sont visibles lors de l'échographie cardiaque	Échographie obstétricale réalisée chez 100 fœtus sains	À partir de 26 SA, le sillon olfactif est détectable chez tous les fœtus, et est complètement formé à partir de 28 SA.

2.3 Endocrinologie

Tableau 3a. Données épidémiologiques et phénotypiques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Résultats et signification
Forward, 2007, Canada (27)	Évaluer les facteurs de risques de l'atteinte osseuse dans le SC	30 patients atteints d'un SC, questionnaires fractures / régime calcium et vitamine D / puberté	Facteurs de risque : difficultés alimentaires, manque d'activité et hypogonadisme : éducation (alimentation et activité physique) et importance des traitements hormonaux substitutifs. Réalisation d'une ostéodensitométrie discutée, car pas plus de fractures chez enfants avec un SC.

Tableau 3a. Données épidémiologiques et phénotypiques			
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Résultats et signification
Asakura, 2008, Japon (28)	Exploration des troubles hormonaux dans le SC (HH, déficit en hormone de croissance, hypothyroïdie)	8 patients atteints d'un SC : évaluation clinique, biologique et imagerie	Nécessité d'une recherche d'hypogonadisme, de déficit en hormone de croissance et d'hypothyroïdie.
Shoji, 2014, Japon (29)	Description des caractéristiques endocrinologiques dans le SC	25 patients	Fréquence élevée des troubles endocriniens, principalement l'HH, le retard de croissance, l'hypothyroïdisme. Le déficit en hormone de croissance est rarement évalué chez les patients.
Bergman, 2011, Pays-Bas (30)	Rechercher un lien entre l'anosmie et l'HH dans le SC	15 adolescents atteints d'un SC	Forte corrélation entre l'anosmie et l'HH. Le test de l'olfaction pourrait prédire la nécessité d'une prise en charge pour le début de la puberté.

Tableau 3b. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Dijk, 2019, Pays-Bas (31)	Prise en charge des retards de croissance dans le SC	Oui	Retards de croissance ou pubertaires chez les patients CS ou Kallman	18 publications		Approche multidisciplinaire de la prise en charge
Young, 2018, France (32)	Prise en charge de l'HH	Non	Non précisé	Non précisé		Recommandations de dépistage, prise en charge, suivi

Tableau 3c. Études cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Dörr, 2015, Allemagne (33)	Évaluation de la réponse à l'hormone de croissance dans le SC	C	51 patients avec un SC, dont 16 suivis 2 ans	Traitement par GH, suivi après 2 ans	Évolution de la taille en DS après 2 ans de traitement	Effet positif du traitement

2.4 Ophtalmologie

Tableau 4. Données épidémiologiques et phénotypiques			
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Résultats et signification
Dosunmu, 2020, États-Unis (34)	Manifestations ophtalmologiques dans le SC hors colobome	13 patients atteints d'un SC, sans colobome, étude rétrospective de l'atteinte ophtalmologique	69% de strabisme, 76% d'anomalies de la réfraction, 23% d'amblyopie, 38% d'occlusion du canal lacrymal, 31% de syndrome sec, 15% de ptosis, 15% de blépharite, 15% de cécité corticale, 7% de drusen du nerf optique, 7% de nævus de la paupière
Nishina, 2012, Japon (35)	Description de l'atteinte ophtalmique dans le SC et de l'implication de CHD7	19 patients atteints d'un SC avec mutation CHD7	Possible corrélation entre la localisation de la mutation dans <i>CHD7</i> et la sévérité de l'atteinte visuelle. Les auteurs proposent un examen de la rétine par ERG ou OCT au diagnostic.
Hamilton, 2010, Angleterre, (36)	Déterminer la place de l'électrophysiologie visuelle dans le SC	1 patient, électrorétinogramme et potentiels évoqués visuels	Intérêt de l'exploration électrophysiologique pour le pronostic visuel et adapter la prise en charge de l'enfant
McMain, 2008, Canada (37)	Caractérisation de l'atteinte oculaire et de sa sévérité	9 patients atteints d'un SC, étude ophtalmologique prospective	Colobome majoritairement chorio-rétinien, atteinte des nerfs crâniens fréquente, paralysie oculomotrice, anisométrie, astigmatisme, hypermétropie et myopie.
Benson, 2017, Canada, (38)	Présentation d'une patiente atteinte d'un SC présentant un glaucome congénital	1 patient	La présence d'un glaucome doit être recherchée lors de l'examen ophtalmologique des patients atteints de SC
Martin, 2020, France, (39)	Utiliser un questionnaire (VISIOCHARGE) pour évaluer la vision dans le SC, décrire le phénotype visuel et son implication dans le pronostic	36 patients répondent au questionnaire Phénotype oculaire chez 83 patients	Bonne corrélation entre le questionnaire VISIOCHARGE et l'acuité visuelle. Ce questionnaire peut être un bon outil d'évaluation visuelle. Les compétences visuelles dans cette étude sont plus élevées que celles précédemment rapportées. Parmi les 83 patients : 83% de colobomes (associés à un décollement de rétine dans 4,4% des cas). Corrélation négative entre l'âge d'acquisition de la marche et l'atteinte ophtalmologique.
Russell-Eggitt, 1990, Angleterre, (40)	Décrire l'atteinte oculaire dans le SC	50 patients	Les atteintes rapportées sont : colobome (43/50), microphthalmie (21/50), hypoplasie du nerf optique (4/50), nystagmus (12/50)

2.5 ORL / voies respiratoires

Tableau 5a. Données épidémiologiques et phénotypiques			
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Résultats et signification
Blake, 2008, Canada, (41)	Déterminer la fréquence et le type d'atteinte des nerfs crâniens dans le SC	Questionnaire rempli par des médecins suivant des patients atteints d'un SC, 99 patients recrutés	Atteinte des nerfs fréquente, impliquant les nerfs V (troubles de la succion et mastication), VII (paralysie faciale), VIII (surdité, troubles vestibulaires), IX et X (troubles de la déglutition)
Isaac, 2017, �tats-Unis, (42)	Déterminer la prévalence des fentes orofaciales dans le SC, leur prise en charge et résultats	44 patients atteints d'un SC	Fréquence importante des fentes labio-palatines dans le SC. Le SC est à évoquer rapidement devant une fente labio-palatine et les comorbidités doivent être recherchées. La majorité des patients ont une prise en charge chirurgicale dans des délais standard, mais elle peut être retardée par les comorbidités.
Song, Corée, 2011 (43)	Analyse de <i>CHD7</i> chez des patients atteints d'un SC et évaluation de leur prise en charge auditive	9 patients	9 mutations de <i>CHD7</i> chez 9 patients. Implant cochléaire (IC) recommandé dans la prise en charge de la surdité dans le SC, en cas d'échec, discuter la pose d'un implant du tronc cérébral
White, 2005, �tats-Unis, (44)	Déterminer la prévalence des fausses routes et troubles de la déglutition dans le SC	30 patients	Trouble de la déglutition chez 80% des patients et fausses routes chez 60%. Une étude vidéo de la déglutition ou un examen endoscopique pourraient faire partie systématiquement de l'examen ORL chez ces patients.
Abadie, 2000, France, (45)	Explorer la fonction vestibulaire dans le SC	17 patients	Les anomalies de la fonction vestibulaire sont constantes, elles doivent être recherchées et prises en compte dans la r�education psychomotrice.
Blustajn, 2008, France, (46)	Déterminer la prévalence radiologique des anomalies des bulbes olfactifs dans le SC	10 patients	Hypoplasie ou absence de bulbes olfactifs retrouvée chez tous les patients par IRM cérébrale
Trider, 2012, Canada, (47)	Déterminer la prévalence, la symptomatologie et le traitement de l'apnée du sommeil dans le SC	51 patients	Apnée du sommeil rapportée chez 65% des patients, le score de Brouillette permet de poser un diagnostic dans cette population. Les traitements regroupent : ventilation à pression positive continue, adénoïdectomie et/ou amygdal�ctomie, trachéotomie.

Tableau 5a. Données épidémiologiques et phénotypiques			
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Résultats et signification
Naito, 2007, Japon, (48)	Déterminer les caractéristiques laryngoscopiques des patients atteints d'un SC ayant eu ou non une trachéotomie	10 patients	Les caractéristiques retrouvées uniquement chez les patients ayant eu besoin d'une trachéotomie sont : des cordes vocales non visibles durant les 2 temps de la respiration, une accumulation importante de salive. Ces 2 éléments peuvent prédire la nécessité d'une trachéotomie précoce.
Blake, 2008, Canada, (49)	Description des événements anesthésiques post-opératoires respiratoires dans le SC	9 patients	Nombre moyen d'anesthésies par patient de 16,2. Complications ventilatoires post-anesthésie (ré intubation, obstruction des voies respiratoires, sécrétions excessives) surviennent principalement après chirurgie cardiaque, gastro-intestinale et fibroscopie des voies aériennes. La combinaison de plusieurs gestes sur une anesthésie n'augmente pas le risque anesthésique. Importance d'informer les praticiens sur le risque anesthésique et de combiner les opérations sur une anesthésie.
Chalouhi, 2005, France, (50)	Rechercher des troubles de l'olfaction par un outil efficace chez les enfants et l'utiliser dans le SC	25 enfants en bonne santé et 14 enfants atteints d'un SC	Validation du test de Bioifa pour rechercher des troubles de l'olfaction. Une hyposmie ou anosmie est retrouvée chez tous les patients atteints d'un SC. Favoriser les goûts forts et épicés dès l'enfance.
Hoch, 2017, États-Unis, (51)	Déterminer les anomalies de la tête et du cou détectées par IRM dans le SC	10 patients	Intérêt de l'IRM dans le diagnostic et la prise en charge des patients atteints d'un SC.
Friedman, 2012, États-Unis, (52)	Décrire les malformations veineuses de l'os temporal dans le SC et leur implication dans la chirurgie otologique	18 patients ayant eu un scanner de l'os temporal	Des malformations veineuses sont rapportées chez 10/18 patients. Chez 4/6 patients ayant eu un implant cochléaire, les malformations veineuses ont nécessité un changement de l'abord chirurgical

Tableau 5b. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Critères d'évaluation	Résultats et signification

Tableau 5b. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Amin, 2019, Angleterre (53)	Présenter la stratégie et les résultats de prise en charge de l'IC (implant cochléaire)	Oui	Études rapportant des patients atteints d'un SC ayant eu un IC	IC et SC		L'IC a un résultat bénéfique sur l'audition mais inférieur aux patients non atteints d'un SC. La réalisation d'un IC en période pré linguale est à préférer mais peut être retardée par la prise en charge comorbidités. Une imagerie cérébrale est recommandée avant l'opération.
Choo, 2017, États-Unis (54)	Description des anomalies auditives et vestibulaires dans les SC et de leur prise en charge	Non				Évaluation auditive, place de l'imagerie, prise en charge de la surdité, anomalies vestibulaires à rechercher, études récentes sur les modèles murins et sur une thérapie spécifique dans les SC

Tableau 5c. Études cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Aragon-Ramos, 2019, Espagne (55)	Déterminer le type de malformation de l'oreille interne et leur influence sur la prise en charge chirurgicale et explorer les résultats de le l'IC dans le SC	C	Patients atteints d'un SC ayant eu un IC		Scanner osseux et IRM de la fosse postérieure, évaluation de l'audition	Amélioration de l'audition variable mais bénéfique toujours rapporté, absence de complication majeure, différente voie d'abord chirurgicale et prothèses utilisées en fonction de malformations associées.
Vincenti, 2018, Allemagne, (56)	Présentation radiologique, stratégies chirurgicales					Stratégie chirurgicale différente en cas de SC. Résultats

Centres de référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs », CHU de Bordeaux et « Syndrome sde Pierre Robin et troubles de succion-déglutition congénitaux », Hôpital Universitaire Necker

Enfants malades

Septembre 2021

Tableau 5c. Études cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	et résultats de l'IC chez des enfants atteints d'un SC.	C	8 enfants atteints d'un SC	Suivi pré et post opératoire (IC)	Audition, langage	satisfaisants sur l'audition et la communication sauf en cas d'aplasie des nerfs cochléaires (résultats limités)
Vesseur, 2016, Pays-Bas, (57)	Proposer un protocole de prise en charge	B	10 patients atteints d'un SC	IC, comparaison avec un groupe sans SC, et un groupe avec un SC sans IC	Résultats d'imagerie et de chirurgie, développement du langage, qualité de vie	Imagerie préchirurgicale indispensable (IRM et scanner), pas de complication majeure rapportée, amélioration de l'audition et de qualité de vie
Young, 2017, États-Unis, (58)	Revue des bénéfices, complications et résultats de l'IC dans le SC	C	12 patients ayant eu un IC depuis au moins 1 an	Suivi rétrospectif	Audition, imagerie cérébrale, complications opératoires, compréhension orale, communication	La déficience du nerf cochléaire à l'IRM n'est pas une contre-indication à l'IC, Complications chirurgicales minimales
Trevisi, 2016, Italie, (59)	Suivi au long terme de la réhabilitation auditive dans le SC	C	31 patients atteints d'un SC	Suivi rétrospectif	PEA, électro-cochléographie, audiométrie, communication et expression orale	Déficit langage oral fréquent, intérêt des autres modes de communication et de la réhabilitation auditive précoce
Ahn, 2013, Corée, (60)	Évaluation du langage chez des enfants atteints d'un SC ayant eu un IC	C	6 patients		Langage et audition	Intérêt de l'IC dans les surdités neurosensorielles
Rah, 2016, Corée, (61)	Déterminer l'approche chirurgicale des IC dans le SC	C	13 patients		Position du nerf facial, approche chirurgicale, audition	L'imagerie préchirurgicale est recommandée afin de la voie d'approche opératoire optimale pour éviter les lésions du nerf facial
Lanson, 2007, États-Unis,	Évaluer les				Mesure de	IC chez 10 patients sans complication,

Tableau 5c. Études cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(62)	résultats de l'IC dans le SC	C	11 patients	Étude rétrospective	l'audition et malformations cochléaires	bénéfice variable, absence d'amélioration sur le langage mais positif sur la connexion à l'environnement

2.6 Gastro-entérologie et alimentation

Tableau 6a. Données épidémiologiques et phénotypiques				
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Hudson, 2016, Canada, (63)	Compréhension des difficultés alimentaires dans le SC	Questionnaire concernant l'alimentation rempli par 20 parents d'enfants atteints d'un SC	Comportements alimentaires	Troubles de la mastication, déglutition, propositions d'aides spécifiques lors des repas
Dobbelsteyn, 2005, Canada (64)	Évaluer l'alimentation et la sensibilité orale dans le SC	5 patients	Questionnaires remplis par les parents	Nécessité d'une prise en charge précoce des difficultés alimentaires : stimulation sensorielle, prise en charge multidisciplinaire
Hudson, 2017, Canada, (65)	Description des symptômes gastro-intestinaux dans le SC	5 patients		Proposition de dépistage et prise en charge des différents symptômes
Dobbelsteyn, 2007, Canada, (66)	Exploration des facteurs de risque des difficultés alimentaires et leur pronostic dans le SC	Parents de 39 patients	Questionnaire rempli par les parents	Atteinte des nerfs crâniens a un rôle majeur dans les difficultés alimentaires. Le RGO est un facteur de mauvais pronostic
Lai, 2006, Taiwan (67)	Description d'un patient atteint d'un SC présentant un volvulus du caecum	1 patient	Description clinique	Le volvulus a pu être favorisé par les malformations abdominales, les antécédents chirurgicaux et la constipation chronique.

Tableau 6b. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Blake, 2017, Canada, (68)	Décrire l'atteinte gastro-intestinale et les troubles de l'alimentation dans le SC et leur prise en charge	Oui	SC et « gastro-intestinal », alimentation, reflux et nerfs crâniens	Inclusion de 71 articles		Nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire. Proposition de prise en charge des différents facteurs impliqués dans les troubles alimentaires et gastro-intestinaux.

2.7 Cardiologie

Tableau 7a. Données épidémiologiques et phénotypiques				
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Corsten-Janssen, 2016, Pays-Bas (69)	Identifications des malformations des vaisseaux des arcs aortiques et de leurs conséquences	Cas clinique d'un patient avec une artère sous-clavière droite aberrante 299 patients avec une mutation de <i>CHD7</i>	Présence d'une malformation des arcs aortiques et d'autres symptômes pouvant être reliés à cette malformation	Malformation des arcs aortiques chez 14% des patients. Elles peuvent entraîner des compressions de l'œsophage ou de la trachée. Elles sont à évoquer devant tout trouble de la déglutition ou respiratoire inexplicé.

Tableau 7b. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Meisner, 2019, États-Unis, (70)	Phénotype cardiaque dans le SC, son impact clinique et état des connaissances sur son développement embryologique	Non		Non précisés		Phénotype cardiaque variable, communication atrio-ventriculaire, malformations conotruncales et des arcs aortiques surreprésentés. Impact sur le pronostic vital et les

Centres de référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs », CHU de Bordeaux et « Syndrome sde Pierre Robin et troubles de succion-déglutition congénitaux », Hôpital Universitaire Necker Enfants malades
Septembre 2021

Tableau 7b. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						comorbidités.

2.8 Maxillo-facial / dentaire

Tableau 8. Données épidémiologiques et phénotypiques			
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Résultats et signification
Chetty, 2020, Afrique du Sud, (71)	Description de la prise en charge, principalement dentaire, d'une patiente atteinte de SC	1 patiente de 4 ans	Le SC peut associer des pathologies parodontales (difficultés hygiène dentaires), bruxisme, atteinte des nerfs crâniens et retard dans la prise en charge dentaire. Nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire, incluant une équipe spécialisée dans les soins et le suivi dentaires.
Inchingolo, Italie, 2014, (72)	Description du phénotype dentaire spécifique du SC	8 patients	Examen dentaire souvent difficile. Atteintes parodontales, principalement avec un défaut d'hygiène dentaire. Nécessité d'un suivi dentaire.
Liebermann, 2017, Allemagne, (73)	Description d'un traitement dentaire avec conception et fabrication de polymères assistée par ordinateur	1 patient	Amélioration esthétique et fonctionnelle (absence de suivi au long terme)
Doray, 2012, France (74)	Revue de données épidémiologiques et cliniques et fentes orofaciales et évaluation de leur diagnostic prénatal	321 patients	Les fentes orofaciales touchent 2,1/1000 naissances et sont détectées en prénatal dans 50% des cas pour les fentes labiales +/- palatines. Des malformations associées doivent être recherchées. Deux cas de SC sont rapportés dans cette série.

2.9 Neuro-développement

Tableau 9a. Données épidémiologiques et phénotypiques				
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Abadie, 2020, France, (75)	Déterminer la place des troubles du spectre autistique (TSA) et de comportement dans le SC	64 individus	Critères diagnostics DSM-5 de l'autisme et évaluation des troubles du comportement (DBC-P)	Diagnostic d'autisme : 28%, TSA : 54%, pas de facteur de risque identifié mais corrélation négative avec le niveau de fonctions adaptatives. Troubles du comportement : 55%. Fonctions adaptatives corrélées aux malformations cérébrales. Importance de la recherche et de la prise en charge précoce des signes autistiques dans le SC.
Bernstein, 2005, États-Unis, (76)	Évaluation des comportements compulsifs dans le SC et de leur prise en charge	29 patients	Compulsive behavior Checklist	Autostimulation, comportements répétitifs, tics, troubles obsessionnels compulsifs (TOC) rapportés. Propositions d'axes de prise en charge.
Haibach-Beach, 2019, États-Unis (77)	Évaluation de la motricité fine et globale dans le SC	37 patients atteints d'un SC, comparaison avec 30 enfants du même âge	Locomotion et contrôle des objets	Nécessité d'une prise en charge précoce du retard moteur, avec une équipe spécialisée et un ergothérapeute.
Hartshorne, 2007, États-Unis (78)	Évaluation des fonctions exécutives dans le SC et de leur lien avec le comportement	Parents de 124 enfants de plus de 5 ans	Questionnaires incluant « behavior rating inventory of executive function » et « Autism behavior checklist »	Dysfonction exécutive importante, difficultés à contenir les impulsions et répercussions sur le comportement.
Hartshorne, 2008, États-Unis, (79)	Évaluer les troubles du sommeil dans le SC, son lien avec le comportement et le vécu des parents	87 patients	Évaluation du sommeil, comportement, bien-être des soignants.	57,5% patients présentent des troubles du sommeil, corrélation significative aux troubles du comportement et au bien-être des soignants. Importance de la prise en charge des troubles du sommeil. Facteurs favorisant les troubles du sommeil : otites à répétition
Thelin, 2005, États-Unis, (80)	Déterminer les facteurs liés à la communication dans le SC	28 patients	Questionnaire aux parents	Absence de relation établie entre la communication et les facteurs physiques. Lien présent entre le langage symbolique et l'âge d'acquisition de la marche, , début de l'apprentissage de

Tableau 9a. Données épidémiologiques et phénotypiques				
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Critères d'évaluation	Résultats et signification
				méthodes de communication avant 3 ans et amplification auditive
Vesseur, 2016, Pays-Bas, (81)	Évaluer la surdité, la cognition et le développement du langage dans le SC	50 patients	Audiométrie, tests cognitifs et de développement du langage	Impact significatif du déficit cognitif et de l'audition sur le langage
Raqbi, 2003, France, (82)	Identification des facteurs pronostics sur le développement intellectuel dans le SC	21 patients	Études de 19 paramètres de l'histoire médicale des patients	Une atteinte visuelle importante, une microcéphalie et des malformations cérébrales ont un mauvais pronostic intellectuel. Absence de corrélation établie avec l'atteinte auditive et la sévérité de l'atteinte physique en période néonatale.
Lasserre, 2013, France (83)	Évaluer les difficultés d'apprentissage dans le SC	8 patients âgés de 7 à 13 ans	Tests XISC, NP-MOT, subtests du NEPSY et K-ABC	QI compris entre 54 et 92. Faiblesses principalement pour le contrôle postural, les capacités visuo-spaciales et constructives, le traitement séquentiel et l'attention sélective. L'atteinte cognitive n'est pas liée au déficit sensitif. Nécessité d'une prise en charge psychomotrice, d'une adaptation scolaire, proposer un suivi kinésithérapie chez les enfants plus grands
Salem-Hartshorne, 2005, États-Unis, (84)	Évaluation des troubles du neuro-développement et des modifications des troubles du comportement avec le temps	87 patients	Suivi durant 4 ans, évaluation par l' « Adaptive Behavior Evaluation Scale »	Grande variabilité développementale interindividuelle. L'âge de l'acquisition précoce de la marche, qui est lié à l'atteinte visuelle, pourrait être un facteur de bon pronostic sur le plan des capacités socio-adaptatives.
Souriau, 2005, France, (85)	Décrire les troubles du comportement et du développement dans le SC	71 patients	Questionnaire complété par les parents	Hétérogénéité clinique interindividuelle. Nécessité de prise en compte des déficits sensoriels dans la prise en charge.

Tableau 9b. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Hartshorne, 2017, États-Unis, (86)	Décrire l'impact de la douleur, les troubles sensitifs et l'anxiété sur le comportement dans le SC, et l'importance du travail sur l'autorégulation	Non	Non précisés			Une douleur doit être recherchée devant toute modification du comportement. Il est important d'aider les patients à compenser leur déficit sensoriel, de diminuer leur anxiété en mettant en place une routine et dans l'apprentissage de l'autorégulation.
Smith, 2010, Canada	Donner des recommandations pour l'inclusion éducative des patients atteints d'un SC	Non	Non précisés			Proposition de soutien comportemental positif, incluant une adaptation éducative et du programme d'étude, augmenter la prédictibilité des journées

Tableau 9c . Recommandations de bonne pratique					
Auteur, année, pays référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Résultats
Slavin, 2019, États-Unis, (87)	Donner un outil aux professionnels dans la prise charge éducative des patients atteints d'un SC	Non	Oui (panel international et multidisciplinaire de spécialistes du SC)	Oui (parents)	Proposition de stratégies de soins et d'accompagnement par symptôme, détail des professionnels impliqués
Olliac, 2017, France, (88)	Evaluer la grille PERAUT pour le dépistage précoce des TSA	Non	Non	Non	100 enfants avec un dépistage positif selon l'évaluation PERAUT, suivi réalisé chez 45 d'entre eux, dont 50% ont présenté un trouble du neurodéveloppement incluant un TSA. La grille PERAUT peut contribuer à la détection précoce des TSA.
Ouss, 2014, France, (89)	Evaluer la détection précoce de l'autisme dans le syndrome de West par la grille PERAUT	Non	Non	Non	Suivi de 25 enfants atteints d'un syndrome de West. Le score de Preaut pourrait être un outil de détection d'autisme ou de DI chez des patients atteints d'un syndrome de West.

2.10 Immunologie

Tableau 10a. Données épidémiologiques et phénotypiques				
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Hsu, 2016, Australie, (90)	Évaluer le phénotype immunitaire dans le SC et comparaison	21 patients atteints d'un SC, 40 patients avec une délétion 22q11.2 et 55	Numération lymphocytaire, dosage des immunoglobulines, réponse vaccinale,	2 patients avec un SC présentent un déficit immunitaire (diminution des IgA). Lymphopénie et hypocalcémie présentes dans

Tableau 10a. Données épidémiologiques et phénotypiques				
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Critères d'évaluation	Résultats et signification
	avec le phénotype de la délétion 22q11.2 et des contrôles sains	contrôles sains	calcémie	la petite enfance dans le SC et la délétion 22q11.2, mais est plus marquée dans la délétion 22q11.2. Rechercher un déficit immunitaire devant un tableau clinique évocateur dans le SC.
Wong, 2015, Pays-Bas, (91)	Évaluer la fréquence et les caractéristiques du déficit immunitaire dans le SC	24 patients	Questionnaire sur l'histoire infectieuse, dosage des Ig, phénotypage lymphocytaire, réponses vaccinales	Infections récurrentes rapportées (otites, pneumopathies principalement), diminution des cellules T (50% des patients), réponses vaccinales insuffisantes (83%). Recommandation d'une évaluation immunologique devant des infections récurrentes, discuter de rappels vaccinaux plus fréquents.
Martire, 2016, Italie, (92)	Description d'une patiente atteinte d'un SC présentant une immunodéficience commune variable (IDCV)	1 patiente	Description phénotypique et revue de la littérature	Première description d'une IDCV dans le SC. Confirmation d'une dysimmunité dans le SC, nécessité d'une évaluation immunitaire chez les patients au diagnostic et au cours du suivi.
Chopra, 2008, Angleterre, (93)	Présentation de patients CHARGE avec déficit lymphocytaire T	4 patients atteints d'un SC présentant un déficit en lymphocytes T	Description du profil immunitaire	Réaliser un phénotypage lymphocytaire devant le diagnostic de SC

Tableau 10b. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Mehr, 2017, Australie, (94)	Description du déficit immunitaire dans le SC	Non	Non précisé			Phénotype immunitaire : sévérité variable, hypoplasie thymique, lymphopénie (parfois résolutive avec l'âge), déficit en anticorps, diminution de la réponse vaccinale

2.11 Orthopédie

Tableau 11. Données épidémiologiques et phénotypiques				
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Doyle, 2005, Canada, (95)	Évaluation de la prévalence de scolioses dans une population d'adultes et d'adolescents atteints d'un SC	31 patients	Présence d'une scoliose, âge au diagnostic et sévérité	61,3% des patients présentent une scoliose, le plus souvent durant l'enfance (âge moyen 8,7 ans).
Brock, 2003, États-Unis, (96)	Déterminer l'implication des anomalies des membres dans le SC	172 patients	Évaluation des caractéristiques cliniques dont les anomalies des membres	37,2% des patients présentent au moins une anomalie des membres, ces malformations sont très variables d'un patient à l'autre.

2.12 Adolescents et adultes

Tableau 12. Données épidémiologiques et phénotypiques				
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Hartshorne, 2016, États-Unis, (97)	Évaluation des manifestations physiques, psychiques et de la qualité de vie des adolescents ou adultes atteints d'un SC	53 patients	Questionnaires de qualité de vie et sur les antécédents médicaux	L'anxiété et les troubles émotionnels, les troubles du sommeil et les atteintes osseuses sont fréquemment rapportés. La qualité de vie est affectée principalement altérée par les troubles psychiatriques, le sommeil, les douleurs et les déficits sensoriels. L'anxiété et les troubles du sommeil sont les principaux leviers d'action.
Blake, 2005, Canada, (98)	Décrire les affections retrouvées chez les adolescents et les adultes atteints d'un SC	30 patients âgés de 13 ans ou plus		Les nouveaux éléments les plus rapportés chez les adolescents et les adultes sont : un retard de puberté, une scoliose (63%), une apnée du sommeil (43%), des coliques abdominales (40%), des migraines (27%), une épilepsie (17%) des complications ophtalmologiques (33%).

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : Orphanet OMIM Sites internet : https://www.sense.org.uk/get-support/information-and-advice/conditions/charge-syndrome/ http://chargenetwork.deafblindinternational.org/ Thèses : Le syndrome CHARGE : étude clinique et moléculaire, M. Legendre (99) Les troubles du spectre de l'autisme chez les sujets atteints d'un syndrome CHARGE : identification, sémiologie et déterminants, P. Hamiaux
Période de recherche	Décembre 2020 – Mars 2021
Langues retenues	Anglais Français
Mots clés utilisés	CHARGE syndrome – <i>CHD7</i>
Nombre d'études recensées	211
Nombre d'études retenues	97

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Marine Legendre, le Pr Véronique Abadie et le Pr Didier Lacombe, Centres de référence SOOR « Anomalies du développement et syndromes malformatifs », CHU de Bordeaux et SPRATON « Syndromes de Pierre Robin et troubles de succion-déglutition congénitaux », Hôpital Universitaire Necker Enfants-malades, sous la direction des Pr Abadie et Lacombe.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

- **Rédacteurs**

- Dr Audrey MELEU, génétique médicale, Paris
- Dr Marine LEGENDRE, génétique médicale, Bordeaux

- **Groupe de travail multidisciplinaire**

- Pr Véronique ABADIE, pédiatrie, Paris
- Pr Tania ATTIE-BITACH, génétique médicale, Paris
- Dr Pascal BARAT, endocrinologie pédiatrique, Bordeaux
- Dr Frédéric BILAN, génétique moléculaire, Poitiers
- Pr Damien BONNET, cardiologie, Paris
- Mme Corinne BOUTET, psychologue du CRESAM, Poitiers
- Dr Claire FAVROT, pédopsychiatrie, Paris
- Pr Brigitte GILBERT-DUSSARDIER, génétique clinique, Poitiers
- Dr Virginie GROUTHIER, gynéco-endocrinologie adulte, Bordeaux
- Dr Isabelle JAMES, chirurgie maxillo-faciale, Ecully
- Pr Didier LACOMBE, génétique clinique, Bordeaux
- Dr Marine LEGENDRE, génétique clinique, Bordeaux
- Pr Stanislas LYONNET, génétique médicale, Paris
- Mme Gaëlle MALÉCOT - LE MEUR, psychomotricité, Paris
- Dr Gilles MARTIN, ophtalmologie, Paris
- Dr Audrey MELEU, génétique clinique, Paris
- Dr Isabelle ROUILLON, ORL, Paris
- Dr Serge RYNDZUNSKI, médecin généraliste, Bordeaux
- Mme Valérie TAGGIASCO, association de parents

- **Relecteurs**

- Pr Jeanne AMIEL, génétique clinique, Paris
- Pr Dominique BONNEAU, génétique clinique, Angers
- Dr Rodolphe DARD, génétique clinique, Poissy
- Pr Martine DOCO-FENZY, génétique clinique, Reims
- Dr Beatrice DORAY, génétique clinique, La Réunion
- Pr Patrick EDERY, génétique clinique, Bron
- Pr Laurence FAIVRE, génétique clinique, Dijon
- Dr Christine FRANCANNET, génétique clinique, Clermont-Ferrand
- Pr David GENEVIEVE, génétique clinique, Montpellier
- Dr Marion GERARD, génétique clinique, Caen
- Dr Alice GOLDENBERG, génétique clinique, Rouen
- Dr Bertrand ISIDOR, génétique clinique, Nantes
- Dr Laëtitia LAMBERT, génétique clinique, Nancy
- Pr Judith MELKI, génétique clinique, Le Kremlin-Bicêtre

Centres de référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs », CHU de Bordeaux et « Syndrome sde Pierre Robin et troubles de succion-déglutition congénitaux », Hôpital Universitaire Necker

Enfants malades

Septembre 2021

- Dr Gilles MORIN, génétique clinique, Amiens
- Pr Sylvie ODEnt, génétique clinique, Rennes
- Pr Florence PETIT, génétique clinique, Lille
- Dr Elise SCHAEFFER, génétique clinique, Starsbourg
- Dr Sabine SIGAUDY, génétique clinique, Marseille
- Dr Julien THEVENON, génétique clinique, Grenoble
- Pr Annick TOUTAIN, génétique clinique, Tours
- Pr Alain VERLOES, génétique clinique, Paris
- Dr Sandra WHALEN, génétique clinique, Paris

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur le syndrome CHARGE ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur les sites internet des centres de référence et des filières (<https://www.tete-cou.fr/>, <https://tete-cou.fr/spraton/accueil> et <http://anddi-rare.org/nos-actions/soigner/guides-procedures-protocoles.html>).

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Date	Type de réunion	Objectif
Novembre 2020	Cadrage	Identification des experts
Décembre 2020	Réunion en visio des coordonnateurs	Constitution du plan du PNDS – détermination des méthodes de travail
Décembre 2020	Echanges mails	Constitution du groupe de travail
Novembre 2020 - Janvier 2021	Echanges mails Réunions hebdomadaires des rédacteurs	Elaboration du plan et recherche bibliographique
18 Janvier 2021	Réunion en visio du groupe de travail	Elaboration du plan de travail et information du planning prévisionnel
Janvier – Mars 2021	Réunions hebdomadaires des rédacteurs	Rédaction de la 1 ^{ère} version du PNDS et de l'argumentaire
Janvier – Mars 2021	Echanges mails	Envoi à chaque expert des chapitres les concernant plus spécifiquement. Retours des experts sur la rédaction et la bibliographie. Rédaction de la 2 ^{ème} version du PNDS.
Février 2021	Echanges mails	Rédaction de la Synthèse à destination du médecin traitant et soumission au médecin traitant expert. Retour de l'expert et rédaction de la 2 ^{ème} version de la synthèse
Avril-Mai 2021	Echanges mails	2 ^{ème} version du PNDS soumis aux experts et retours des experts
Mai-Août 2021	Echanges mails	Rédaction de la 3 ^{ème} version du PNDS
Août 2021	Echanges mails	Envoi des 3 ^{èmes} versions des documents aux membres du groupe de travail
Août 2021	Echanges mails	Retours des experts sur les 3 ^{èmes} versions des documents
Août 2021	Echanges mails	Rédaction des 4 ^{èmes} versions du texte du

		PNDS, de l'argumentaire scientifique et de la synthèse à destination du médecin traitant
Août 2021	Echanges mails	Envoi des 4 ^{èmes} versions des documents aux membres du groupe de travail
Août - Septembre 2021	Echanges mails	Retours des experts sur les 4 ^{èmes} versions des documents
Septembre 2021	Echanges mails	Rédaction des 5 ^{èmes} versions du texte du PNDS, de l'argumentaire scientifique et de la synthèse à destination du médecin traitant
Septembre 2021	Echanges mails	Envoi des 5 ^{èmes} versions des documents aux membres du groupe de travail
Septembre 2021	Echanges mails	Retours des experts sur les 5 ^{èmes} versions des documents
Septembre 2021	Echanges mails	Finalisation du texte du PNDS, de l'argumentaire scientifique et de la synthèse à destination du médecin traitant

Références bibliographiques

1. Jongmans MCJ, Admiraal RJ, van der Donk KP, Vissers LELM, Baas AF, Kapusta L, et al. CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene. *J Med Genet.* avr 2006;43(4):306-14.
2. Lalani SR, Safiullah AM, Fernbach SD, Harutyunyan KG, Thaller C, Peterson LE, et al. Spectrum of CHD7 mutations in 110 individuals with CHARGE syndrome and genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet.* févr 2006;78(2):303-14.
3. Lehalle D, Gordon CT, Oufadem M, Goudefroye G, Boutaud L, Alessandri J-L, et al. Delineation of EFTUD2 haploinsufficiency-related phenotypes through a series of 36 patients. *Hum Mutat.* avr 2014;35(4):478-85.
4. Janssen N, Bergman JEH, Swertz MA, Tranebjaerg L, Lodahl M, Schoots J, et al. Mutation update on the CHD7 gene involved in CHARGE syndrome. *Hum Mutat.* août 2012;33(8):1149-60.
5. Legendre M, Abadie V, Attié-Bitach T, Philip N, Busa T, Bonneau D, et al. Phenotype and genotype analysis of a French cohort of 119 patients with CHARGE syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* déc 2017;175(4):417-30.
6. Bergman JEH, Janssen N, Hoefsloot LH, Jongmans MCJ, Hofstra RMW, van Ravenswaaij-Arts CMA. CHD7 mutations and CHARGE syndrome: the clinical implications of an expanding phenotype. *J Med Genet.* mai 2011;48(5):334-42.
7. Bergman JEH, Blake KD, Bakker MK, du Marchie Sarvaas GJ, Free RH, van Ravenswaaij-Arts CMA. Death in CHARGE syndrome after the neonatal period. *Clin Genet.* mars 2010;77(3):232-40.
8. Hale CL, Niederriter AN, Green GE, Martin DM. Atypical phenotypes associated with pathogenic CHD7 variants and a proposal for broadening CHARGE syndrome clinical diagnostic criteria. *Am J Med Genet A.* févr 2016;170A(2):344-54.
9. Delahaye A, Sznajer Y, Lyonnet S, Elmaleh-Bergès M, Delpierre I, Audollent S, et al. Familial CHARGE syndrome because of CHD7 mutation: clinical intra- and interfamilial variability. *Clin Genet.* août 2007;72(2):112-21.
10. Jongmans MCJ, van Ravenswaaij-Arts CMA, Pitteloud N, Ogata T, Sato N, Claahsen-van der Grinten HL, et al. CHD7 mutations in patients initially diagnosed with Kallmann syndrome--the clinical overlap with CHARGE syndrome. *Clin Genet.* janv 2009;75(1):65-71.
11. Xu C, Cassatella D, van der Sloot AM, Quinton R, Hauschild M, De Geyter C, et al. Evaluating CHARGE syndrome in congenital hypogonadotropic hypogonadism patients harboring CHD7 variants. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* août 2018;20(8):872-81.
12. Stratton KK, Hartshorne T. Identifying pain in children with CHARGE syndrome. *Scand J Pain.* 28 janv 2019;19(1):157-66.
13. Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a

proposal. Am J Med Genet A. 15 mars 2005;133A(3):306-8.

Med Genet A. mars 2017;173(3):684-91.

14. Blake KD, Davenport SL, Hall BD, Hefner MA, Pagon RA, Williams MS, et al. CHARGE association: an update and review for the primary pediatrician. Clin Pediatr (Phila). mars 1998;37(3):159-73.
15. Blake KD, Prasad C. CHARGE syndrome. Orphanet J Rare Dis. 7 sept 2006;1:34.
16. Hefner MA, Fassi E. Genetic counseling in CHARGE syndrome: Diagnostic evaluation through follow up. Am J Med Genet C Semin Med Genet. déc 2017;175(4):407-16.
17. Usman N, Sur M. CHARGE Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559199/>
18. van Ravenswaaij-Arts CM, Hefner M, Blake K, Martin DM. CHD7 Disorder. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1117/>
19. Zentner GE, Layman WS, Martin DM, Scacheri PC. Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in CHARGE syndrome. Am J Med Genet A. mars 2010;152A(3):674-86.
20. Trider C-L, Arra-Robar A, van Ravenswaaij-Arts C, Blake K. Developing a CHARGE syndrome checklist: Health supervision across the lifespan (from head to toe). Am J Med Genet A. mars 2017;173(3):684-91.
21. de Geus CM, Free RH, Verbist BM, Sival DA, Blake KD, Meiners LC, et al. Guidelines in CHARGE syndrome and the missing link: Cranial imaging. Am J Med Genet C Semin Med Genet. déc 2017;175(4):450-64.
22. Legendre M, Gonzales M, Goudefroye G, Bilan F, Parisot P, Perez M-J, et al. Antenatal spectrum of CHARGE syndrome in 40 fetuses with CHD7 mutations. J Med Genet. nov 2012;49(11):698-707.
23. Millischer A-E, Sonigo P, Attie T, Spaggiari E, O'Gorman N, Bessieres B, et al. Fetal MRI findings in a retrospective cohort of 26 cases of prenatally diagnosed CHARGE syndrome individuals. Prenat Diagn. août 2019;39(9):781-91.
24. Sanlaville D, Etchevers HC, Gonzales M, Martinovic J, Clément-Ziza M, Delezoide A-L, et al. Phenotypic spectrum of CHARGE syndrome in fetuses with CHD7 truncating mutations correlates with expression during human development. J Med Genet. mars 2006;43(3):211-7.
25. Busa T, Legendre M, Bauge M, Quarello E, Bretelle F, Bilan F, et al. Prenatal findings in children with early postnatal diagnosis of CHARGE syndrome. Prenat Diagn. juin 2016;36(6):561-7.
26. Acanfora MM, Stirnemann J, Marchitelli G, Salomon LJ, Ville Y. Ultrasound evaluation of development of olfactory sulci in normal fetuses: a possible role in diagnosis of CHARGE syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. août 2016;48(2):181-4.

27. Forward KE, Cummings EA, Blake KD. Risk factors for poor bone health in adolescents and adults with CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A*. 15 avr 2007;143A(8):839-45.
28. Asakura Y, Toyota Y, Muroya K, Kurosawa K, Fujita K, Aida N, et al. Endocrine and radiological studies in patients with molecularly confirmed CHARGE syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2008;93(3):920-4.
29. Shoji Y, Ida S, Etani Y, Yamada H, Kayatani F, Suzuki Y, et al. Endocrinological Characteristics of 25 Japanese Patients with CHARGE Syndrome. *Clin Pediatr Endocrinol Case Rep Clin Investig Off J Jpn Soc Pediatr Endocrinol*. avr 2014;23(2):45-51.
30. Bergman JEH, Bocca G, Hoefsloot LH, Meiners LC, van Ravenswaaij-Arts CMA. Anosmia predicts hypogonadotropic hypogonadism in CHARGE syndrome. *J Pediatr*. mars 2011;158(3):474-9.
31. Dijk DR, Bocca G, van Ravenswaaij-Arts CM. Growth in CHARGE syndrome: optimizing care with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc*. 2019;12:607-20.
32. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamäki J, et al. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Rev*. 1 avr 2019;40(2):669-710.
33. Dörr HG, Boguszewski M, Dahlgren J, Dunger D, Geffner ME, Hokken-Koelega AC, et al. Short Children with CHARGE Syndrome: Do They Benefit from Growth Hormone Therapy? *Horm Res Paediatr*. 2015;84(1):49-53.
34. Dosunmu EO, Castleberry KM. CHARGE syndrome without colobomas: Ophthalmic findings. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. sept 2020;184(3):611-7.
35. Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, et al. Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *Am J Med Genet A*. mars 2012;158A(3):514-8.
36. Hamilton R, Gonzalez P, Dudgeon J, Mactier H. Visual electrophysiological findings in CHARGE syndrome with bilateral colobomas: a case report. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. août 2010;121(1):63-7.
37. McMain K, Blake K, Smith I, Johnson J, Wood E, Tremblay F, et al. Ocular features of CHARGE syndrome. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. oct 2008;12(5):460-5.
38. Benson MD, Jivraj I, Damji KF, Solarte CE. Congenital Glaucoma and CHARGE Syndrome: A Case Report. *J Glaucoma*. févr 2017;26(2):e84-6.
39. Martin GC, Robert MP, Challe G, Trinh NTH, Attié-Bitach T, Brémond-Gignac D, et al. Functional Vision Analysis in Patients With CHARGE Syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1 mars 2020;57(2):120-8.
40. Russell-Eggitt IM, Blake KD, Taylor DS, Wyse RK. The eye in the CHARGE association. *Br J Ophthalmol*. juill 1990;74(7):421-6.
41. Blake KD, Hartshorne TS, Lawand C, Dailor AN, Thelin JW. Cranial nerve manifestations in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A*. 1 mars 2008;146A(5):585-92.

42. Isaac KV, Ganske IM, Rottgers SA, Lim SY, Mulliken JB. Cleft Lip and Palate in CHARGE Syndrome: Phenotypic Features That Influence Management. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* mars 2018;55(3):342-7.
43. Song MH, Cho H-J, Lee HK, Kwon TJ, Lee W-S, Oh S, et al. CHD7 mutational analysis and clinical considerations for auditory rehabilitation in deaf patients with CHARGE syndrome. *PloS One.* 2011;6(9):e24511.
44. White DR, Giambra BK, Hopkin RJ, Daines CL, Rutter MJ. Aspiration in children with CHARGE syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* sept 2005;69(9):1205-9.
45. Abadie V, Wiener-Vacher S, Morisseau-Durand MP, Porée C, Amiel J, Amanou L, et al. Vestibular anomalies in CHARGE syndrome: investigations on and consequences for postural development. *Eur J Pediatr.* août 2000;159(8):569-74.
46. Blustajn J, Kirsch CFE, Panigrahy A, Netchine I. Olfactory anomalies in CHARGE syndrome: imaging findings of a potential major diagnostic criterion. *AJNR Am J Neuroradiol.* août 2008;29(7):1266-9.
47. Trider C-L, Corsten G, Morrison D, Hefner M, Davenport S, Blake K. Understanding obstructive sleep apnea in children with CHARGE syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* juill 2012;76(7):947-53.
48. Naito Y, Higuchi M, Koinuma G, Aramaki M, Takahashi T, Kosaki K. Upper airway obstruction in neonates and infants with CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A.* 15 août 2007;143A(16):1815-20.
49. Blake K, MacCuspie J, Hartshorne TS, Roy M, Davenport SLH, Corsten G. Postoperative airway events of individuals with CHARGE syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* févr 2009;73(2):219-26.
50. Chalouhi C, Faulcon P, Le Bihan C, Hertz-Pannier L, Bonfils P, Abadie V. Olfactory evaluation in children: application to the CHARGE syndrome. *Pediatrics.* juill 2005;116(1):e81-88.
51. Hoch MJ, Patel SH, Jethanamest D, Win W, Fatterpekar GM, Roland JT, et al. Head and Neck MRI Findings in CHARGE Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* déc 2017;38(12):2357-63.
52. Friedmann DR, Amoils M, Germiller JA, Lustig LR, Glastonbury CM, Pramanik BK, et al. Venous malformations of the temporal bone are a common feature in CHARGE syndrome. *The Laryngoscope.* avr 2012;122(4):895-900.
53. Amin N, Sethukumar P, Pai I, Rajput K, Nash R. Systematic review of cochlear implantation in CHARGE syndrome. *Cochlear Implants Int.* sept 2019;20(5):266-80.
54. Choo DI, Tawfik KO, Martin DM, Raphael Y. Inner ear manifestations in CHARGE: abnormalities, treatments, animal models, and progress toward treatments in auditory and vestibular structures. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* déc 2017;175(4):439-49.
55. Aragón-Ramos P, Pedrero-Escalas M-F, Gavilán J, Pérez-Mora R, Herrán-Martin B, Lassaletta L. Auditory Skills following Cochlear

- Implantation in Children with the Charge Syndrome. *Audiol Neurotol*. 2019;24(3):139-46.
56. Vincenti V, Di Lella F, Falcioni M, Negri M, Zanetti D. Cochlear implantation in children with CHARGE syndrome: a report of eight cases. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. août 2018;275(8):1987-93.
 57. Vesseur A, Free R, Langereis M, Snels C, Snik A, Ravenswaaij-Arts C van, et al. Suggestions for a Guideline for Cochlear Implantation in CHARGE Syndrome. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*. oct 2016;37(9):1275-83.
 58. Young NM, Tournis E, Sandy J, Hoff SR, Ryan M. Outcomes and Time to Emergence of Auditory Skills After Cochlear Implantation of Children With Charge Syndrome. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*. sept 2017;38(8):1085-91.
 59. Trevisi P, Ciorba A, Aimoni C, Bovo R, Martini A. Outcomes of long-term audiological rehabilitation in charge syndrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital Organo Uff Della Soc Ital Otorinolaringol E Chir Cerv-facc*. juin 2016;36(3):206-14.
 60. Ahn JH, Lee K-S. Outcomes of cochlear implantation in children with CHARGE syndrome. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. nov 2013;133(11):1148-53.
 61. Rah YC, Lee JY, Suh M-W, Park MK, Lee JH, Chang SO, et al. Cochlear Implantation in Patients With CHARGE Syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. nov 2016;125(11):924-30.
 62. Lanson BG, Green JE, Roland JT, Lalwani AK, Waltzman SB. Cochlear implantation in Children with CHARGE syndrome: therapeutic decisions and outcomes. *The Laryngoscope*. juill 2007;117(7):1260-6.
 63. Hudson A, Macdonald M, Blake K. Packing and Problematic Feeding Behaviors in CHARGE Syndrome: A Qualitative Analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. mars 2016;82:107-15.
 64. Dobbelsteyn C, Marche DM, Blake K, Rashid M. Early oral sensory experiences and feeding development in children with CHARGE syndrome: a report of five cases. *Dysphagia*. 2005;20(2):89-100.
 65. Hudson A, Macdonald M, Friedman JN, Blake K. CHARGE syndrome gastrointestinal involvement: from mouth to anus. *Clin Genet*. juill 2017;92(1):10-7.
 66. Dobbelsteyn C, Peacocke SD, Blake K, Crist W, Rashid M. Feeding difficulties in children with CHARGE syndrome: prevalence, risk factors, and prognosis. *Dysphagia*. juin 2008;23(2):127-35.
 67. Lai H-S, Feng C-Y. Cecal volvulus in a child with CHARGE syndrome. *Am Surg*. avr 2006;72(4):356-8.
 68. Blake KD, Hudson AS. Gastrointestinal and feeding difficulties in CHARGE syndrome: A review from head-to-toe. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. déc 2017;175(4):496-506.
 69. Corsten-Janssen N, van Ravenswaaij-Arts CMA, Kapusta L. Congenital arch vessel anomalies in CHARGE syndrome: A frequent feature with risk for co-morbidity. *Int J*

70. Meisner JK, Martin DM. Congenital heart defects in CHARGE: The molecular role of CHD7 and effects on cardiac phenotype and clinical outcomes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* mars 2020;184(1):81-9.
71. Chetty M, Roberts TS, Elmubarak M, Bezuidenhout H, Smit L, Urban M. CHARGE syndrome: genetic aspects and dental challenges, a review and case presentation. *Head Face Med.* 8 mai 2020;16(1):10.
72. Inchingolo F, Pacifici A, Gargari M, Acitores Garcia JI, Amantea M, Marrelli M, et al. CHARGE syndrome: an overview on dental and maxillofacial features. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(15):2089-93.
73. Liebermann A, Rafael CF, Edelhoff D, Ramberger M, Schweiger J, Maziero Volpato CA, et al. Oral features and computerized rehabilitation of a young patient with CHARGE syndrome using minimally invasive long-term interim CAD-CAM restorations. *J Prosthet Dent.* avr 2017;117(4):453-8.
74. Doray B, Badila-Timbolschi D, Schaefer E, Fattori D, Monga B, Dott B, et al. [Epidemiology of orofacial clefts (1995-2006) in France (Congenital Malformations of Alsace Registry)]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* oct 2012;19(10):1021-9.
75. Abadie V, Hamiaux P, Ragot S, Legendre M, Malecot G, Burtin A, et al. Should autism spectrum disorder be considered part of CHARGE syndrome? A cross-sectional study of 46 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 3 juin 2020;15(1):136.
76. Bernstein V, Denno LS. Repetitive behaviors in CHARGE syndrome: differential diagnosis and treatment options. *Am J Med Genet A.* 15 mars 2005;133A(3):232-9.
77. Haibach-Beach P, Perreault M, Foster E, Lieberman L. Gross motor skill performance in children with and without CHARGE syndrome: Research to practice. *Res Dev Disabil.* août 2019;91:103423.
78. Hartshorne TS, Nicholas J, Grialou TL, Russ JM. Executive function in CHARGE syndrome. *Child Neuropsychol J Norm Abnorm Dev Child Adolesc.* juill 2007;13(4):333-44.
79. Hartshorne TS, Heussler HS, Dailor AN, Williams GL, Papadopoulos D, Brandt KK. Sleep disturbances in CHARGE syndrome: types and relationships with behavior and caregiver well-being. *Dev Med Child Neurol.* févr 2009;51(2):143-50.
80. Thelin JW, Fussner JC. Factors related to the development of communication in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A.* 15 mars 2005;133A(3):282-90.
81. Vesseur A, Langereis M, Free R, Snik A, van Ravenswaaij-Arts C, Mylanus E. Influence of hearing loss and cognitive abilities on language development in CHARGE Syndrome. *Am J Med Genet A.* août 2016;170(8):2022-30.
82. Raqbi F, Le Bihan C, Morisseau-Durand MP, Dureau P, Lyonnet S, Abadie V. Early prognostic factors for intellectual outcome in CHARGE syndrome. *Dev Med Child Neurol.* juill 2003;45(7):483-8.
83. Lasserre E, Vaivre-Douret L, Abadie V. Psychomotor and cognitive impairments of children with CHARGE

- syndrome: common and variable features. *Child Neuropsychol J Norm Abnorm Dev Child Adolesc.* sept 2013;19(5):449-65.
84. Salem-Hartshorne N, Jacob S. Adaptive behavior in children with CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A.* 15 mars 2005;133A(3):262-7.
 85. Souriau J, Gimenes M, Blouin C, Benbrik I, Benbrik E, Churakowskyi A, et al. CHARGE syndrome: developmental and behavioral data. *Am J Med Genet A.* 15 mars 2005;133A(3):278-81.
 86. Hartshorne TS, Stratton KK, Brown D, Madhavan-Brown S, Schmittel MC. Behavior in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* déc 2017;175(4):431-8.
 87. Slavin LJ, Hartshorne TS. The development of an educational checklist for individuals with CHARGE syndrome. *Int J Dev Disabil.* 30 juill 2019;0(0):1-7.
 88. Olliac B, Crespín G, Laznik M-C, Cherif Idrissi El Ganouni O, Sarradet J-L, Bauby C, et al. Infant and dyadic assessment in early community-based screening for autism spectrum disorder with the PREAUT grid. *PloS One.* 2017;12(12):e0188831.
 89. Ouss L, Saint-Georges C, Robel L, Bodeau N, Laznik M-C, Crespín GC, et al. Infant's engagement and emotion as predictors of autism or intellectual disability in West syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* mars 2014;23(3):143-9.
 90. Hsu P, Ma A, Barnes EH, Wilson M, Hoefsloot LH, Rinne T, et al. The Immune Phenotype of Patients with CHARGE Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract.* févr 2016;4(1):96-103.e2.
 91. Wong MTY, Lambeck AJA, van der Burg M, la Bastide-van Gemert S, Hogendorf LA, van Ravenswaaij-Arts CMA, et al. Immune Dysfunction in Children with CHARGE Syndrome: A Cross-Sectional Study. *PloS One.* 2015;10(11):e0142350.
 92. Martire B, Panza R, Pillon M, Delvecchio M. CHARGE syndrome and common variable immunodeficiency: A case report and review of literature. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* août 2016;27(5):546-50.
 93. Chopra C, Baretto R, Duddridge M, Browning MJ. T-cell immunodeficiency in CHARGE syndrome. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. févr 2009;98(2):408-10.
 94. Mehr S, Hsu P, Campbell D. Immunodeficiency in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* déc 2017;175(4):516-23.
 95. Doyle C, Blake K. Scoliosis in CHARGE: a prospective survey and two case reports. *Am J Med Genet A.* 15 mars 2005;133A(3):340-3.
 96. Brock KE, Mathiason MA, Rooney BL, Williams MS. Quantitative analysis of limb anomalies in CHARGE syndrome: correlation with diagnosis and characteristic CHARGE anomalies. *Am J Med Genet A.* 15 nov 2003;123A(1):111-21.
 97. Hartshorne N, Hudson A, MacCuspie J, Kennert B, Nacarato T, Hartshorne T, et al. Quality of life in adolescents and adults with CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A.* août 2016;170(8):2012-21.

98. Blake KD, Salem-Hartshorne N, Daoud MA, Gradstein J. Adolescent and adult issues in CHARGE syndrome. Clin Pediatr (Phila). mars 2005;44(2):151-9.
99. Legendre M. Le syndrome CHARGE : étude clinique et moléculaire. Sante Publique (Bucur). 2016;230.