

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)  
Chondrodysplasies ponctuées :  
déficit de la biosynthèse du cholestérol  
et déficit en arylsulfatase E.**

**ARGUMENTAIRE**

**Coordonnateurs : Dr HAYE Damien et Dr ROSSI Massimiliano**

**Centre de Compétences « Maladies osseuses constitutionnelles »  
et Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes  
malformatifs » (CLAD) Sud-Est, Hospices Civils de Lyon**

**Novembre 2022**

Cet argumentaire a été élaboré par le Centre de référence des anomalies du développement et syndrome malformatifs et le Centre de compétences des maladies osseuses constitutionnelles des Hospices Civils de Lyon. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS « Chondrodysplasies ponctuées : déficit de la biosynthèse du cholestérol et déficit en arylsulfatase E. Le PNDS est téléchargeable sur le site de l'HAS.

## Sommaire

|                                                                                                                                               |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Liste des abréviations.....</b>                                                                                                            | <b>3</b>  |
| <b>1    Préambule.....</b>                                                                                                                    | <b>4</b>  |
| <b>2    Méthode de travail.....</b>                                                                                                           | <b>4</b>  |
| <b>3    Rédaction du PNDS.....</b>                                                                                                            | <b>5</b>  |
| <b>4    Argumentaire.....</b>                                                                                                                 | <b>6</b>  |
| 4.1   Recherche documentaire                                                                                                                  | 6         |
| 4.1.1    Stratégie de recherche                                                                                                               | 6         |
| 4.1.2    Critères de sélection des articles                                                                                                   | 7         |
| <b>Annexe 1.    Liste des participants.....</b>                                                                                               | <b>13</b> |
| <b>Annexe 2.    Coordonnées des centres de référence, de compétences et des associations de patients.....</b>                                 | <b>15</b> |
| 1.    Centres Coordonnateurs du PNDS :                                                                                                        | 15        |
| 2.    Centres de référence et de compétences pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs - Filière de santé AnDDI-Rares | 15        |
| 3.    Centres de référence et de compétences pour les Maladies Osseuses Constitutionnelles - Filière de santé OSCAR                           | 18        |
| 4.    Filières de santé maladies rares                                                                                                        | 21        |
| 5.    Informations générales                                                                                                                  | 21        |
| 6.    Association de patients                                                                                                                 | 21        |
| <b>Références bibliographiques .....</b>                                                                                                      | <b>21</b> |

## Liste des abréviations

|       |                                                                               |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------|
| ALD   | Affection de Longue Durée                                                     |
| AMM   | Autorisation de Mise sur le Marché                                            |
| CDP   | Chondrodysplasies ponctuées                                                   |
| CDPX1 | Chondrodysplasie ponctuée liée à l'X de type 1 (avec brachytéléphalangie)     |
| CDPX2 | Chondrodysplasie ponctuée liée à l'X de type 2 (Syndrome de Conradi-Hünemann) |
| CHILD | Congenital Hemidysplasia with Ichtyosiform erythroderma and Limb Defects      |
| MEND  | Male EBP disorder with Neurologic Defects                                     |
| IRM   | Imagerie à Résonance Magnétique                                               |
| PNDS  | Protocole National de Diagnostic et de Soins                                  |

## 1 Préambule

Le PNDS sur les chondrodysplasies ponctuées par déficit de la biosynthèse du cholestérol et par déficit en arylsulfatase E 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](http://www.has-sante.fr)). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

## 2 Méthode de travail

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique »<sup>1</sup>. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

1 Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999.

### **3 Rédaction du PND**

Un groupe de rédaction a été constitué par le site de Lyon (Centre de Compétences Maladies osseuses constitutionnelles et Centre de référence - CLAD Sud-Est) et le site de Saint Louis APHP (Centre de référence des maladies rares de la peau et des muqueuses d'origine génétique - MAGEC).

Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction a rédigé une première version du PND qui a été soumise à un groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel des Filières Nationales Maladies Rares AnDDI-Rares et OSCAR. Le groupe de relecture est composé de médecins d'origine géographique diverses et de différentes spécialités (incluant un médecin généraliste) ainsi que de représentants d'associations de patients et d'utilisateurs (Association des Personnes de Petite Taille). Compte tenu des contraintes liées à la pandémie, le groupe de relecture a échangé essentiellement par mail/visio/téléphone et a donné un avis sur le fond et la forme du PND et, en particulier, sur sa lisibilité et applicabilité. Les commentaires du groupe de lecture ont été ensuite analysés et discutés par le groupe de rédaction qui a rédigé la version finale du PND.

## 4 Argumentaire

### 4.1 Recherche documentaire

#### 4.1.1 Stratégie de recherche

Recherche documentaire via PubMed, en utilisant successivement les mots clefs suivants :

- CDPX1
- Brachytelephalangic chondrodysplasia punctata
- CDPX1 + foetal / prenatal
- ARSE
- Conradi hunermann
- Conradi hunermann + foetal / prenatal
- Conradi Hunerman + penetrance
- MEND Syndrome
- CHILD syndrome
- CHILD syndrome + foetal
- CHILD + NSDHL
- Grennberg dysplasia
- punctata chondrodysplasia + stenosis
- punctata chondrodysplasia + spine
- Punctata chondrodyspalsia + scoliosis
- KEUTEL syndrome
- *GGCX* review
- Maternal vitamine K deficiency chondrodysplasia
- chondrodysplasia punctata and phenytoin
- chondrodysplasia punctata and warfarin
- chondrodysplasia punctata and maternal autoimmune disease
- Skeletal dysplasia and nosology

Discussion, au sein du Groupe de redaction, concernant des références francophones déjà connues et utilisées par les experts.

#### 4.1.2 Critères de sélection des articles

Ce travail s'appuie sur de nombreuses publications internationales originales, des revues, des études cliniques et des recommandations déjà publiées. Compte tenu de la rareté de ces pathologies, la grande majorité des études publiées sont caractérisés par un faible niveau de preuves (case reports ; séries de cas ; revue de la littérature et recommandations sur le suivi, sans priorisation du niveau).

| Auteur, année, référence, pays                                                   | Populations et techniques (ou produits) étudiées               | Résultats et signification                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| He G et al.<br>BMC Pediatr. 2019 Jul 23;19(1):250                                | 1 patient avec CDPX1                                           | Intérêt de l'IRM fœtale en anténatale pour détecter des complications                                                                                                    |
| Ochiai D et al.<br>Congenit Anom (Kyoto). 2013 Dec;53(4):160-2.                  | 1 patient avec CDPX1                                           | Synthèse sur ce qui oriente vers un syndrome CDPX1<br>Complications CDPX1                                                                                                |
| Boulet S et al.<br>Fetal Diagn Ther. 2010;28(3):186-90                           | 1 patients avec CDPX1                                          | Description anténatale et postnatale<br>Description prénatale du 'faciès Binder' et orientation diagnostique                                                             |
| Horikoshi T et al.<br>J Obstet Gynaecol Res. 2010 Jun;36(3):671-5.               | 1 patient avec CDPX1 par délétion Xp22.3                       | Description foetale d'un syndrome de gènes contigus : délétion Xp22.3 – conseil génétique                                                                                |
| Nino M et al.<br>American Journal of Medical Genetics Part A 2008 146A:997–1008  | 7 patients atteints de CDPX1                                   | Revue de la littérature de 31 patients avec mutation du gène ARSE : description clinique et fréquence des symptômes.                                                     |
| Braverman NE et al.<br>GeneReviews® [Internet] 2008 Apr 22 [updated 2020 Oct 15] | Revue                                                          | Revue de la littérature et recommandations sur le suivi.<br>Description clinique + moléculaire + diagnostics différentiels + prise en charge + suivi + conseil génétique |
| Bick P et al.<br>Prenat Diagn 1992 Jan;12(1):19-29                               | 1 fœtus avec CDPX1 et délétion Xp22.31                         | Description fœtale d'un syndrome de gènes contigus : délétion Xp22.3 – diagnostics différentiels                                                                         |
| Vrecar I et al. Mol Cytogenet. 2015; 8: 83.                                      | 1 cas CDPX1                                                    | Description + synthèse sur les mutations rapportées. Fréquence de la pathologie.                                                                                         |
| Brunetti Pierri N.<br>Am J Med Genet A. 2003 Mar 1;117A(2):164-8                 | 12 patients atteints de CDPX1                                  | Description clinique et identifications de mutations du gène ARSE. Discussion autour des mutations.                                                                      |
| Fujimoto Y et al.<br>Case reports in orthopedics. 2019. Jan 27;2019:5974281      | 1 cas atteint de CDPX1                                         | Complication de CDPX1 : myélopathie progressive + luxation atlanto axiale                                                                                                |
| Garnier A et al.<br>Eur J Pediatr. 2007. 166:327-331                             | 1 cas atteint de CDPX1                                         | Complication de CDPX1 : atteinte cervicale                                                                                                                               |
| Herman t et al.<br>Pediatr Radiol (2002) 32: 452–456                             | 2 cas atteints de CDPX1                                        | Complication de CDPX1 : atteinte cervicale                                                                                                                               |
| Morota N et al.<br>J Neurosurg Pediatr 2017. 20:378–387                          | 9 patients avec chondrodysplasie ponctuée (7 CDPX1 et 1 CDPX2) | Complications rachidiennes dans CDPX1 et CDPX2 – prise en charge chirurgicale                                                                                            |
| Oba H et al.<br>Spine (Phila Pa 1976) 2017 Dec 1;42 (23):E1380-E1385             | 1 cas atteint de CDPX1                                         | Complication de CDPX1 : atteinte cervicale                                                                                                                               |

| Auteur, année, référence, pays                                         | Populations et techniques (ou produits) étudiées         | Résultats et signification                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Violas P et al.<br>Orthopaedics B 2007, Vol 16 No 6                    | 1 cas atteint de CDPX1                                   | Complication de CDPX1 : sténose cervicale                                                                                                                                                                    |
| Wolpoe M et al.<br>Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130:1423-1426 | 1 cas atteint de CDPX1                                   | Complication de CDPX1 : sténose des voies aériennes                                                                                                                                                          |
| Pacault M et al.<br>Eur J Hum Genet. 2018 Dec;26(12):1784-1790         | 1 famille atteinte de CDPX2                              | Description d'une forme familiale de CDPX2. Description anténatale, variabilité d'expression et pénétrance incomplète. Synthèse sur les cas foetaux                                                          |
| Lefebvre M et al.<br>Eur J Med Genet. 2007 Sep-Oct;50(5):392-8.        | 1 cas fœtal de CDPX2                                     | Fœtopathologie – diagnostic différentiel avec le syndrome CHILD                                                                                                                                              |
| Hellenbroich Y et al.<br>Eur J Med Genet. 2007 Sep-Oct;50(5):392-8.    | 1 famille de CDPX2                                       | Description d'une forme familiale de CDPX2 avec expression variable et défaut de pénétrance                                                                                                                  |
| Imranikar S et al.<br>Prenat Diagn. 2006 Dec;26(13):1235-40            | 3 cas foetaux atteints de CDPX2                          | Difficulté de faire un diagnostic de CDPX2 en période anténatale                                                                                                                                             |
| Rakheja D et al.<br>Pediatr Dev Pathol Mar-Apr 2007;10(2):142-8        | 1 cas fœtal atteint de CDPX2                             | Forme sévère de CDPX2                                                                                                                                                                                        |
| Damseh N et al.<br>Clin Case Rep 2017 Jul 20;5(9):1435-1437            | 1 cas fœtal atteint de CDPX2                             | Forme sévère de CDPX2 et revue de la littérature de ces formes sévères                                                                                                                                       |
| Kumble S.<br>2011 May 31 [updated 2020 Jan 9]. GeneReviews® [Internet] | Revue                                                    | Revue de la littérature (sans priorisation du niveau) et recommandations sur le suivi. CDPX2<br>Description clinique + moléculaire + diagnostics différentiels + prise en charge + suivi + conseil génétique |
| Canueto J et al.<br>Br J Dermatol. 2012 Apr;166(4):830-8               | 9 cas avec CDPX2                                         | Revue de la littérature. Pas de corrélation phénotype – génotype. L'inactivation de l'X peut expliquer la variabilité d'expression du phénotype dans des formes familiales.                                  |
| Batista M. et al.<br>Dermatol Online J. 2020 Oct 15;26(10)             | 1 cas de CDPX2                                           | Description d'un cas + synthèse sur la pathologie                                                                                                                                                            |
| Soler-Cardona A et al.<br>Clin Case Rep. 2019 Jun 28;7(8):1522-1525    | 1 cas de CDPX2                                           | Description d'un cas + discussion sur les mutations                                                                                                                                                          |
| Yu K et al.<br>JAAD Case Rep. 2018 Mar 31;4(4):333-336                 | 1 cas atteint de CDPX2                                   | Description d'une biopsie cutanée                                                                                                                                                                            |
| Posey J et al. Am J Med Genet A. 2015 Jun; 167(6): 1309–1314.          | 1 cas adulte                                             | Description d'un cas adulte atteint de CDPX2 avec difficultés scolaires et asymétrie faciale                                                                                                                 |
| Herman GE et al.<br>Genet Med. 2002;4:434–8                            | 22 patientes atteintes de CDPX2 avec mutation identifiée | Intérêt du test biochimique (analyse des stérols) : spécifique et sensible                                                                                                                                   |
| Hou JW et al.<br>Pediatric Neurology 49 (2013)                         | 1 cas atteint de CDPX2                                   | Complication cervicale                                                                                                                                                                                       |

| Auteur, année, référence, pays                                                                                                                  | Populations et techniques (ou produits) étudiées                                               | Résultats et signification                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 513e514                                                                                                                                         |                                                                                                |                                                                                                              |
| Kabirian N et al.<br>J Pediatr Orthop. 2013. Volume 33, Number 2,                                                                               | 1 cas atteint de CDPX2                                                                         | Scoliose                                                                                                     |
| Horinouchi T et al.<br>Am J Med Genet A. 2019 Jul;179(7):1315-1318.                                                                             | 1 cas atteint de CDPX2                                                                         | Complications orthopédiques : scoliose + dysplasie vertébrale + atrophie médullaire                          |
| Leclerc-Mercier S. et al.<br>Br J Dermatol. 2015 Nov;173(5):1316-8.                                                                             | 8 patients atteints de CDPX2                                                                   | Description dermatologique (biopsies)                                                                        |
| Bouvier, Cordier M, Loget P et al., pp 465–484 dans « Pathologie Fœtale et Placentaire Pratique », Sauramps Médical, Montpellier, France, 2008. | Revue de la littérature et description foetopathologique d'1 fœtus CDPX2 et 1 fœtus Greenberg. | Description des aspects foetopathologiques                                                                   |
| Furtado, L. V et al.<br>Am. J. Med. Genet. 152A: 2838-2844, 2010                                                                                | 1 cas de syndrome MEND                                                                         | Description d'un cas – histoire familiale                                                                    |
| Arnold, A. W. et al.<br>Brit. J. Derm. 166: 1309-1313, 2012                                                                                     |                                                                                                | Distinction entre le syndrome de Conradi Hunermann et le syndrome MEND (cas décrits par Furtado et Milunsky) |
| Barboza-Cerda, M. C. et al.<br>Am. J. Med. Genet. 161A: 237-243, 2013                                                                           | 4 cas                                                                                          | Description de 4 cas atteints d'un syndrome MEND (repris dans l'article du même auteur en 2019)              |
| Hartill, V. L. et al.<br>Am. J. Med. Genet. 164A: 907-914, 2014                                                                                 | 4 cas atteints d'un syndrome MEND                                                              | Description de 4 cas atteints d'un syndrome MEND                                                             |
| Greenberg, C. R. et al.<br>Am. J. Med. Genet. 29: 623-632, 1988                                                                                 | 2 cas fœtaux de syndrome Greenberg                                                             | Description princeps : 2 cas fœtaux + autopsie                                                               |
| Spranger, J., Maroteaux, P.<br>Adv. Hum. Genet. 19: 11-12, 1990                                                                                 | 1 cas fœtal                                                                                    | peu documenté                                                                                                |
| Chitayat, D. et al.<br>Am. J. Med. Genet. 47: 272-277, 1993                                                                                     | 1 cas fœtal de syndrome Greenberg                                                              | Description d'un cas de dysplasie de Greenberg                                                               |
| Horn, L.-C. et al.<br>Prenatal Diag. 20: 1008-1011, 2000.                                                                                       | 1 cas fœtal de dysplasie de Greenberg                                                          | Revue de la littérature                                                                                      |
| Trajkovski, Z., Vrcakovski, M., Saveski, J., Gucev, Z.S.<br>Am. J. Med. Genet. 111: 415-419, 2002                                               | 1 cas fœtal de dysplasie de Greenberg                                                          | Test biochimique Mutation rapportée ensuite par Clayton 2010<br>Revue de la littérature                      |
| Konstantinidou, A. et al.<br>Prenatal Diag. 28: 309-312, 2008                                                                                   | 3 cas fœtaux de dysplasie de Greenberg                                                         | Récurrence de 3 cas fœtaux avec mise en évidence d'une mutation homozygote du gène LBR                       |
| Waterham, H. R. et al.<br>Am. J. Hum. Genet. 72: 1013-1017, 2003                                                                                | 1 cas fœtal de dysplasie de Greenberg                                                          | 1 cas fœtal + dosage biochimique + identification mutation homozygote du gène LBR                            |
| Clayton, P. et al.<br>Nucleus 1: 354-366, 2010                                                                                                  | 3 cas fœtaux de dysplasie de Greenberg                                                         | 3 cas fœtaux (dont le cas décrit par Offiah et al.) avec identification des mutations du gène LBR            |
| Gregersen, P. A. et al.<br>Mol Genet Genomic Med. 2020                                                                                          | 1 cas fœtal de dysplasie de Greenberg                                                          | 1 cas fœtal avec mutation identifiée dans le gène LBR.                                                       |

| Auteur, année, référence, pays                                                 | Populations et techniques (ou produits) étudiées    | Résultats et signification                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jun ;8(-):e1173                                                                |                                                     |                                                                                                                                                                                                                       |
| Du Souich C et al.<br>GeneReviews® [Internet] 2011 Feb 1 [updated 2018 Oct 25] | Revue                                               | Revue de la littérature (sans priorisation du niveau) et recommandations sur le suivi. Syndrome CHILD<br>Description clinique + moléculaire + diagnostics différentiels + prise en charge + suivi + conseil génétique |
| Preiksaitiene E. et al.<br>Am J Med Genet A. 2015 Jun;167(6):1342-8.           | 13 cas de syndrome CHILD                            | Série de cas. Description clinique : expression clinique variable                                                                                                                                                     |
| Schmidt-Sidor B et al.<br>Folia Neuropathol. 2008;46(3):232-7                  | 1 cas fœtal de syndrome CHILD                       | 1 cas fœtal rapporté + documentation autopsie + neuropathologie                                                                                                                                                       |
| RAMPHUL K. et al.<br>StatPearls [Internet] 2021. Jun 29                        | 60 cas rapportés                                    | Série de cas. Synthèse sur le syndrome CHILD                                                                                                                                                                          |
| Maceda EBG et al.<br>BMJ Case Rep. 2020 Nov 2;13(11):e236859                   | 1 cas de syndrome CHILD                             | Description postnatale                                                                                                                                                                                                |
| Hettiarachchi D. et al.<br>BMC Med Genet. 2020 Aug 20;21(1):164.               | 1 cas de syndrome CHILD                             | Description postnatale d'un cas de syndrome CHILD avec syndactylie                                                                                                                                                    |
| Bittar et al.<br>Arch Dermatol. 2006 Mar;142(3):348-51                         | 5 cas de syndrome CHILD                             | Description dermatologique                                                                                                                                                                                            |
| Bornholdt D et al.<br>J Med Genet 2005;42:e17                                  |                                                     | Mutations rapportées dans <i>NSDHL</i> responsable du syndrome CHILD                                                                                                                                                  |
| Facklers N et al.<br>JAAD Case Rep. 2018 Nov 9;4(10):1010-1013                 | 1 cas de syndrome CHILD                             | Description d'un homme atteint du syndrome CHILD                                                                                                                                                                      |
| Xiang-bin M et al.<br>Pediatr Dermatol Nov-Dec 2015;32(6):e277-82              | 1 cas de syndrome CHILD                             | Description clinique et revue de la littérature                                                                                                                                                                       |
| Nowaczyk M et al.<br>GeneReviews® [Internet]. January 30, 2020                 | Revue                                               | Revue de la littérature (sans priorisation du niveau) et recommandations sur le suivi. SLOS ; Description clinique + moléculaire + diagnostics différentiels + prise en charge + suivi + conseil génétique            |
| Cancela M. L. et al .<br>Cell Dev. Biol., 29 April 2021                        | Syndrome de Keutel                                  | Description clinique                                                                                                                                                                                                  |
| De Vilder E. et al.<br>Int J Mol Sci 2017 Jan 25;18(2):240                     | Revue de 47 patients                                | Série de cas. <i>GGCX</i><br>Corrélation phénotype génotype                                                                                                                                                           |
| Watzka M et al.<br>Thromb Res 2014 Oct;134(4):856-65.                          | 9 cas mutations du gène <i>GGCX</i>                 | Série de cas. Description clinique                                                                                                                                                                                    |
| Nijsten et al.<br>Br J Nutr. 2021 Jul 30;1-13.                                 | Revue                                               | Revue de la littérature (sans priorisation du niveau). Revue sur le déficit en vitamine K maternel par hyperémèse                                                                                                     |
| Bhoj E. et al.<br>Am J Med Genet A. 2013 Sep;161A(9):2396-8.                   | 1 cas d'embryofoetopahtie par déficit en vitamine K | Description clinique<br>Diagnostic différentiel                                                                                                                                                                       |
| Toriello E. et al.<br>AJMG part A. 2013 Mar;161A(3):417-                       | 8 cas                                               | Série de cas. Description 8 cas d'embryopathie par déficit en vitamine K                                                                                                                                              |

| Auteur, année, référence, pays                                                                                 | Populations et techniques (ou produits) étudiées                                                      | Résultats et signification                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 29.                                                                                                            |                                                                                                       | maternel + revue de la littérature + explication du mécanisme physiopathologique                                  |
| Howe A et al.<br>Australian Dental Journal<br>1992;37(6):453-60                                                | 3 cas d' embryofetopathie                                                                             | 3 cas d'embryofetopathie par déficit en vitamine K maternel (intoxication alcoolique / Warfarine / phénytoïne)    |
| Wester U et al.<br>Prenat Diagn. 2002 Aug;22(8):663-8.                                                         | 1 cas d'embryofetopathie                                                                              | embryofetopathie à la phénytoïne                                                                                  |
| Songmen et al.<br>J Nepal Health Res Counc. 2017 Jan;15(1):81-84                                               | 1 cas d'embryofetopathie                                                                              | Description d'un cas d'embryofetopathie à la warfarine                                                            |
| Alrukban H. et al.<br>Appl Clin Genet. 2018 Apr 20;11:31-44.                                                   | Revue de la littérature sur les maladie auto immunes maternelles et chondrodysplasie ponctuée foetale | Revue de la littérature. Connectivites et chondrodysplasie ponctuée                                               |
| Keppler-Noreuil K. et al.<br>The journal of craniofacial surgery. 2010 Vol21-5                                 | 1 cas                                                                                                 | Anomalies chromosomiques et chondrodysplasies ponctuées                                                           |
| Mathonnet A, Cunat S, Allias F,<br>American Journal of Medical Genetics. 2022 ; 188A :314-318                  | 1 cas fœtal                                                                                           | Fœtus avec chondrodysplasie ponctuée et mutations GGCX                                                            |
| Blask AR, Rubio EI, Chapman KA, Lawrence AK, Bulas DI<br>Pediatr Radiol. 2018 Jul;48(7):979-991                | 8 cas                                                                                                 | Série de cas. Description du phénotype Binder dans la chondrodysplasie ponctuée. Description fœtale par imagerie  |
| Offiah, A. C. et al. J. Med. Genet. 40: e129, 2003.                                                            | 1 cas fœtal                                                                                           | Cas fœtal test biochimique Mutation rapportée ensuite par Clayton 2010                                            |
| Irving MD et al. Clin Dysmorphol. 2008 Oct;17(4):229-41                                                        | Revue et classification des CDP                                                                       | Revue de la littérature sur les différentes étiologies des chondrodysplasies ponctuées et diagnostic différentiel |
| Rossi M, et al. Pediatr Radiol. 2015 Jul;45(7):965-76.                                                         | Revue                                                                                                 | Revue de la littérature sur le phénotype radiologique des anomalies de la biosynthèse du cholestérol              |
| Mortier GR et al. Am J Med Genet A. 2019 Dec;179(12):2393-2419                                                 | Nosologie                                                                                             | Derrière nosologie internationale des Maladies osseuses constitutionnelles                                        |
| Porter FD, Herman GE.<br>J Lipid Res. 2011 Jan;52(1):6-34.                                                     | Revue                                                                                                 | Revue exhaustive des déficits de la biosynthèse du cholestérol                                                    |
| Nowaczyk MJ.<br>Am J Med Genet A. 2011 Apr;155A(4):940-1.                                                      |                                                                                                       | Article clarifiant que le syndrome de Smith-Lemli-Opitz n'est généralement pas associé à la CDP                   |
| Herman GE, Kratz L.<br>Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012 Nov 15;160C(4):301-21.                           | Revue                                                                                                 | Revue sur les déficits de la biosynthèse du cholestérol                                                           |
| Braverman N, Lin P, Moebius FF et al.<br>Nat Genet 1999; 22 (3): 291-294.                                      | 7 cas                                                                                                 | Découverte de mutations du gène EBP responsables de CDPX2                                                         |
| Deepthi B, Chhapola V, Kanwal SK, Sharma AG, and Kumar V.<br>Indian J Crit Care Med. 2018 Jul; 22(7): 552–554. | 1 cas avec CDP                                                                                        | Prévalence des chondrodysplasies ponctuées<br>Atteinte respiratoire dans CDP                                      |

| Auteur, année, référence, pays                                                                                                      | Populations et techniques (ou produits) étudiées | Résultats et signification                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Goussard P, Andronikou S, Semakula-Katende NS, Gie R<br>BMJ case rep 2014; 22: 2014                                                 | 1 cas avec chondrodysplasie ponctuée             | Atteinte respiratoire dans CDP                                                                       |
| M. Hochman, W.E. Fee Jr<br>Otol Rhinol Laryngol 1987; 96: 565-568.                                                                  | 1 cas avec CDPX2                                 | Atteinte respiratoire dans CDPX2                                                                     |
| Hosoya M, Kanzaki S, Wakabayashi S, Ogawa K. Auris Nasus Larynx                                                                     | 1 cas de CDP                                     | Atteinte auditive CDP                                                                                |
| Karoutsos S, Lansade A, Terrier G, Moulies D.<br>Anest Anal 1999; 89 (5): 1322-1323                                                 | 1 cas de CDPX1                                   | Atteinte respiratoire et auditive dans CDPX1                                                         |
| John H. Seguin JH, Baughb RF, McIntee RA.<br>Int J Ped Otol 1993 ; 27 : 85-90                                                       | 2 cas de CDP                                     | Atteinte respiratoire dans CDPX1                                                                     |
| Schweiger C, Nassar MN, Goebel D, Rutter MJ .                                                                                       | Case report de CDPX1                             | Atteinte respiratoire dans CDPX1                                                                     |
| Vrečar et al. Molecular Cytogenetics 2015 (31) ; 8: 83                                                                              |                                                  |                                                                                                      |
| Yoneka K. J Dermatol 2016; 43: 252–263                                                                                              | Non                                              | Syndromes avec ichtyose : CDPX2                                                                      |
| Alexopoulos A. Pediatric Dermatology Vol. 32 No. 4 e145–e147, 2015                                                                  | Case report                                      | Succès de la Simvastatine sur les lésions cutanées                                                   |
| Bergqvist C. Am j Hum Genet 2018;176A:733–738.                                                                                      | Case report                                      | Succès de la Lovastatine sur les lésions cutanées                                                    |
| Bajawi S JAAD 2018                                                                                                                  | Case report                                      | Succès de la Simvastatine sur les lésions cutanées                                                   |
| Golabek Christiansen A. Acta Derm Venereol 2015; 95: 752–753                                                                        | Case report                                      | Succès de la Lovastatine sur les lésions cutanées                                                    |
| Merino De Paz N. Eur J Dermatol Nov-Dec 2011;21(6):1026-7                                                                           | Case report                                      | Succès de la Lovastatine sur les lésions cutanées                                                    |
| Peller A. J Invest Dermatol. 2011 November ; 131(11): 2242–2248.                                                                    | Case report                                      | Succès de la Lovastatine sur les lésions cutanées                                                    |
| Sandoval K An Bras Dermatol. 2019;94(3):341-3.                                                                                      | Case report                                      | Succès de la Lovastatine sur les lésions cutanées                                                    |
| Seeger M Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular and Cell Biology of lipids Volume 1841, Issue 3, March 2014, Pages 345-352 | Revue                                            | Revue de la littérature. Approche thérapeutique sur l'atteinte dermatologique dans le syndrome CHILD |
| Yu X . JEADV 2020, 34, e1–e49                                                                                                       | Case report                                      | Succès de la Simvastatine sur les lésions cutanées                                                   |

## Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été co-coordonné par le Dr HAYE et le Dr ROSSI du Centre de référence anomalies du développements et syndromes malformatifs de la région Sud-Est (Site de Lyon) et du Centre de compétences Maladies Osseuses Constitutionnelles des Hospices Civils de Lyon.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Groupe de rédacteurs

- Dr Damien HAYE, génétique, CHU Lyon
- Dr Massimiliano ROSSI, génétique, CHU Lyon
- Dr Sonia AYARI-KHALFALLAH, ORL, CHU Lyon
- Dr Emmanuelle BOURRAT, dermatologie, Hôpital Saint Louis et Robert Debré (APHP), Paris
- Pr Federico DI ROCCO, neurochirurgie, CHU Lyon
- Dr Alice FASSIER, orthopédie, CHU LYON
- Dr Nicolas PIANTON, ophtalmologie, CHU Lyon

### Groupe de relecture multidisciplinaire

- Dr Cécile ACQUAVIVA , biochimie et biologie moléculaire, CHU Lyon
  - Dr Cyril AMOUROUX, endocrinologie pédiatrique , CHU Montpellier
  - Dr Genevieve BAUJAT, génétique, Hôpital Necker (APHP), Paris
  - Dr David CHEILLAN, biochimie et biologie moléculaire, CHU Lyon
  - Pr Valérie CORMIER DAIRE, génétique, Hôpital Necker (APHP), Paris
  - Pr Patrick EDERY, génétique, CHU Lyon
  - Dr Roseline FROISSARD, biochimie et biologie moléculaire, CHU Lyon
  - Pr David GENEVIEVE, génétique, CHU Montpellier
  - Pr Didier LACOMBE, génétique, CHRU Bordeaux
  - Dr Caroline MICHOT, génétique, Hôpital Necker (APHP), Paris
  - Pr Sylvie ODENT, génétique, CHU Rennes
  - Pr Laurence OLIVIER FAIVRE, génétique, CHU Dijon
  - Dr Cécile PAGAN, biochimie et biologie moléculaire, CHU Lyon
  - Pr Florence PETIT, génétique, CHRU Lille
  - Dr Magali PETTAZZONI, biochimie et biologie moléculaire, CHU Lyon
  - Dr Marion PIQUET, médecin généraliste, Chambéry
  - Dr Audrey PUTOUX, génétique, CHU Lyon
  - Pr Alain VERLOES génétique, Hôpital Robert Debré (APHP), Paris
  - Dr Marjolaine WILLEMS, génétique, CHU Montpellier
- 
- Mme Elisabeth CELESTIN, Filière OSCAR, Paris
  - Mme Céline DAMPFHOFFER, Filière AnDDI-rares, Lyon
  - Mme Nathalie GOURMELON, Filière OSCAR, Paris
  - Mme Hélène VALLIN, CLAD SUD EST, CHU Lyon
  - Association des Personnes de Petite Taille (APPT)

### Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt.

### Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

- Mails : échanges réguliers depuis le mois de janvier 2021
- Réunions régulières (physiques/visioconférence) entre les différents rédacteurs : 4 décembre 2020, 23 décembre 2020, 27 janvier 2021, 26 février 2021, 19 mars 2021, 2 avril 2021, 14 avril 2021, 21 mai 2021, 25 juin 2021, 17 août 2021, 17 septembre 2021, 14 mars 2022, 4 avril 2022, 27 juin 2022, 1<sup>er</sup> juillet 2022.

- Echanges par mail/téléphone au sein du groupe multidisciplinaire de relecture, dans la période juillet-octobre 2022.
- NB compte tenu des contraintes liées à la pandémie, les réunions en visio et les échanges par mails ont été privilégiés par rapport aux réunions en présentiel.

## **Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétences et des associations de patients**

### **1. Centres Coordonnateurs du PNDS :**

- CHU de Lyon  
Centre de compétences Maladies osseuses constitutionnelles (Filière OSCAR)  
Responsable : Dr Massimiliano ROSSI  
GH Est-Hôpital Femme Mère Enfant  
Service de génétique  
59 Boulevard Pinel  
69677 BRON  
Téléphone : 04 27 85 55 73  
@ : [massimiliano.rossi@chu-lyon.fr](mailto:massimiliano.rossi@chu-lyon.fr)
- CHU de Lyon  
Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs – Région Sud-Est (Filière AnDDI-Rares)  
Responsable : Pr Patrick EDERY  
GH Est-Hôpital Femme Mère Enfant  
Service de génétique  
59 Boulevard Pinel  
69677 BRON  
Téléphone : 04 27 85 55 73  
@ : [charles-patrick.edery@chu-lyon.fr](mailto:charles-patrick.edery@chu-lyon.fr)

### **2. Centres de référence et de compétences pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs - Filière de santé AnDDI-Rares**

#### **▪ Centres de référence**

##### **– Région Ile de France :**

- CRMR coordonnateur : Pr Alain VERLOES, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 bd SERURIER, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 42
- CRMR constitutif : Pr Jeanne AMIEL, Service de Génétique Médicale, GHU Paris-Centre - Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS – Tel 01 44 49 51 53
- CRMR constitutif : Dr Rodolphe DARD, Service de Génétique Médicale et Biologie de la Reproduction, Centre Hospitalier Intercommunal Poissy-Saint-Germain-en-Laye, 10 Rue du Champ Gaillard 78303 POISSY – Tel 01 39 27 47 00
- CRMR constitutif : Dr Sandra WHALEN, Service de Génétique et d'Embryologie Médicale, GHU Paris-Sorbonne Université - Hôpital Pitié Salpêtrière - Armand-Trousseau, site AT 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS – Tel 01 44 73 67 27

- CRMR constitutif : Pr Judith MELKI, Unité de Génétique Médicale, GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre, 78 Rue du Général Leclerc 97270 LE KREMLIN-BICETRE - Tel 01 49 59 53 70
- **Région Sud-Ouest Occitanie Réunion :**
  - CRMR coordonnateur : Pr Didier LACOMBE, Service de Génétique Médicale, CHU de Bordeaux -Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 57 82 03 63
  - CRMR constitutif : Pr David GENEVIEVE, Département de Génétique Médicale, CHU Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve, 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER Cedex 15 – Tel 04 67 33 65 64
  - CRMR constitutif : Pr Bérénice DORAY, Service de Génétique, CHU de la Réunion - Hôpital Félix Guyon Bellepierre, Allée Topazes 97405 SAINT-DENIS Cedex – Tel 02 62 90 64 00
- **Inter région Nord-Ouest :**
  - CRMR coordonnateur : Pr Florence PETIT, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHRU de Lille - Hôpital J de Flandre - Clinique de Génétique Guy Fontaine, Rue Pierre Decoux, 59037 Lille Cedex France – Tel 03 20 44 49 11
  - CRMR constitutif : Pr Gilles MORIN, Service de Génétique Clinique et Oncogénétique, CHU Amiens-Picardie - Site Sud, Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 AMIENS – Tel 03 22 08 75 80
  - CRMR constitutif : Dr Marion GERARD, Service de Génétique, CHU de Caen - Hôpital Clémenceau, Avenue Georges Clémenceau 14033 CAEN – Tel 02 31 27 25 69
  - CRMR constitutif : Dr Alice GOLDENBERG, Unité de Génétique Clinique, CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicolle, 1 Rue de Germont 76031 ROUEN – Tel 02 32 88 87 47
- **Région Ouest :**
  - CRMR coordonnateur : Pr Sylvie ODENT, Service de Génétique Clinique - Pôle de pédiatrie médico-chirurgicale et génétique clinique, CHU de RENNES - Hôpital Sud, 16, boulevard de Bulgarie- 35203 RENNES – Tel 02 99 26 67 44
  - CRMR constitutif : Dr Bertrand ISIDOR, Service de génétique médicale - Unité de Génétique Clinique, CHU de Nantes - Hôtel Dieu, 1 Place Alexis Ricordeau 44093 NANTES – Tel 02 40 08 32 45
  - CRMR constitutif : Pr Annick TOUTAIN, Service de Génétique Clinique - Pôle Gynécologie obstétrique - Médecine foetale - Reproduction et génétique, CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnellé 37044 TOURS – Tel 02 47 47 47 99
  - CRMR constitutif : Pr Dominique BONNEAU, Service de Génétique, CHU d'Angers, 4 Rue Larrey 49933 ANGERS – Tel 02 41 35 38 83
- **Région Est :**
  - CRMR coordonnateur : Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, Centre de Génétique, CHU de Dijon - Hôpital d'enfants, 14 Rue Paul Gaffarel 21000 DIJON – Tel 03 80 29 53 13
  - CRMR constitutif : Dr Laëtitia LAMBERT, Service de Génétique Médicale, CHU Nancy - Hôpital d'Enfants, 10 Rue du Docteur Heydenreich CS 74213 54042 NANCY Cedex – Tel 03 83 34 43 76
  - CRMR constitutif : Dr Elise SCHAEFER, Service de Génétique Médicale, CHU Strasbourg - Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière 67200 STRASBOURG – Tel 03 88 12 81 20
  - CRMR constitutif : Pr Martine DOCO-FENZY, Service de Génétique, CHU Reims - Hôpital Maison Blanche, 45 Rue Cognacq-Jay 51092 REIMS – Tel 03 26 78 90 03

– **Région Sud-Est :**

- CRMR coordonnateur : Pr Patrick EDERY, Service de Génétique, CHU de LYON - Groupement Hospitalier Est (GHE) - Hôpital Femme Mère Enfant (HFME), 59 boulevard Pinel 69 677 BRON - Tel 04 27 85 55 73
- CRMR constitutif : Dr Julien THEVENON, Service de Génétique Clinique, CHU Grenoble site Nord - Hôpital Couple-Enfant, Quai Yermolof - Cs 10217 38043 GRENOBLE – Tel 04 76 76 72 85
- CRMR constitutif : Dr Christine FRANCANET, Pôle de pédiatrie - Service de Génétique Médicale, CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing, 1 Place Lucie Aubrac 63003 CLERMONT-FERRAND – Tel 04 73 75 06 53
- CRMR constitutif : Dr Sabine SIGAUDY, Département de génétique médicale - Unité de Génétique Clinique, CHU de Marseille - Hôpital de la Timone AP-HM, 264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE – Tel 04 91 38 67 49

▪ **Centres de compétence :**

– **Région Ile de France :**

- CCMR : Dr Dominique GERMAIN, service de génétique médicale, GHU Paris-Université Paris Saclay – Hôpital Raymond Poincaré, 104 Boulevard Raymond Poincaré 92380 GARCHES, Tel 01 47 10 44 38
- CCMR : Dr Andrée DELAHAYE-DURIEZ, Service de pédiatrie, GHU Paris- Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis - Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet 93140 BONDY - Tel 01 48 02 62 45
- CCMR : Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, Unité de génétique clinique, CHU de Pointe à Pitre-Abymes, Route de Chauvel 97159 POINTE À PITRE - Tel 05 90 89 14 81
- CCMR : Dr Benoit FUNALOT, Unité de génétique clinique, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun 94010 CRÉTEIL - Tel 01 45 17 55 77

– **Région Sud-Ouest Occitanie Réunion**

- CCMR : Pr Brigitte GILBERT-DUSSARDIER, Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie - CS 90577 86000 POITIERS - Tel 05 49 44 39 22
- CCMR: Pôle de biologie Service de génétique médicale, CHU de Toulouse - Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac 31059 TOULOUSE CEDEX 9 - Tel 05 61 77 90 55
- CHU de Martinique : Dr Elisabeth Sarrazin. Unité de neuromyologie. Hôpital P. Zobda-Quitman. Route de Chateauboeuf. CS 90632. 97261 Fort de France Cedex. Tel : 05.96.75.84.00.
- CCMR : Dr Philippe KHAU VAN KIEN, Pôle Biologie - Unité de génétique médicale et cytogénétique, CHU de Nîmes - Hôpital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré 30029 NÎMES CEDEX 9 -Tel 04 66 68 41 60

– **Inter région Nord-Ouest**

- CCMR : Dr Valérie LAYET, Unité de génétique - Service de génétique médicale, GH du Havre - Hôpital Jacques Monod, 29 Avenue Pierre Mendès France 76083 LE HAVRE CEDEX - Tel 02 32 73 37 90

– **Région Ouest**

- CCMR : Dr Séverine AUDEBERT-BELLANGER, Département de pédiatrie, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch 29609 BREST CEDEX - Tel 02 98 22 34 77
- CCMR : Dr Radka STOEVA, Pôle de biopathologie - Service de génétique, Centre hospitalier du Mans, 194 Avenue Rubillard 72037 LE MANS CEDEX - Tel : 02 44 71 01 84

- CCMR : Dr Florence DEMURGER, Génétique Médicale – Consultation, CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique - CH Chubert, 20 boulevard du Général Maurice Guillaudot 56017 VANNES CEDEX - Tel 02 97 01 42 03

– **Région Est**

- CCMR : Pôle Biologie et Anatomie Pathologique - Centre de génétique humaine, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques, 2 Place Saint-Jacques 25030 BESANÇON CEDEX - Tel 03 81 21 81 87

– **Région Sud-Est**

- CCMR : Dr Renaud TOURAINE, Pôle Couple Mère-Enfant - Service de génétique clinique, CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ - Tel 04 77 82 91 12
- CCMR : Dr Maude GRELET, Service de Génétique Médicale, CHI Toulon - Hôpital Sainte Musse, Avenue Henri Sainte Claire Deville 83056 TOULON - Tel 04 94 14 50 05

### 3. Centres de référence et de compétences pour les Maladies Osseuses Constitutionnelles - Filière de santé OSCAR

#### Centres de référence

▪ **Centre coordonnateur**

**Hôpital universitaire Necker-Enfants malades (AP-HP)**

149 rue de Sèvres, 75015 Paris  
Pr Valérie Cormier-Daire – coordinatrice  
Dr Geneviève Baujat – PH  
Service de Génétique Clinique  
Tél. 01 42 19 27 13 / 01 44 49 51 53

▪ **Centres constitutifs**

▪ **Hôpital Cochin (AP-HP)**

27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris  
Pr Christian Roux  
Service de rhumatologie  
Tél. 01 58 41 25 62

▪ **Hôpital Lariboisière (AP-HP)**

2, rue Ambroise Paré, 75010 Paris  
Pr Martine Cohen-Solal  
Service de rhumatologie  
Tél. 01 48 74 02 50

#### Centres de compétences

▪ **CHU d'Amiens-Picardie – Site Sud**

1, Rond Point du Professeur Christian Cabrol, 80054 Amiens Cedex  
Dr Gilles Morin

Service de génétique clinique et oncogénétique  
Tél. 03 22 08 75 80

- **CHU de Bordeaux – GH Pellegrin**  
Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux Cedex  
Dr Julien Van Gils  
Service de génétique médicale  
Tél. 05 57 82 03 63
- **CHU de Caen : Hôpital de la Côte de Nacre**  
avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen Cedex 9  
Dr Alexandra Desdoits  
Service de chirurgie pédiatrique orthopédique  
Tél. 02 31 06 44 86
- **CHU de Clermont-Ferrand : Hôpital d'Estaing**  
1, place Lucie Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1  
Dr Christine Francannet  
Service de génétique médicale  
Tél. 04 73 75 06 53
- **CHU de Dijon Bourgogne : Hôpital François Mitterrand**  
2, bd Maréchal de Lattre de Tassigny, 21000 Dijon  
Dr Sébastien Moutton  
Centre de génétique, Hôpital d'enfants  
Tél. 03 80 29 53 13
- **CHU de Grenoble : site Nord, Hôpital Couple-Enfant**  
Quai Yermolof – Cs 10217 – 38043 GRENOBLE CEDEX 9  
Pr Julien Thevenon  
Unité de génétique clinique  
Tél. 04 76 76 72 85
- **CHU de la Réunion : Hôpital Félix Guyon, Pôle enfants**  
Allée des Topazes CS 11 021, 97405 Saint-Denis Cedex  
Dr Jean-Luc Alessandri  
Tél. 02 62 90 58 31
- **CHRU de Lille : Hôpital Jeanne de Flandre**  
Avenue Eugène Avinée, 59037 Lille Cedex  
Dr Anne Dieux-Coeslier  
Clinique de Génétique « Guy Fontaine »  
Tél. 03 20 44 49 11
- **Hospices Civils de Lyon : GH Est, Hôpital Femme Mère Enfant**  
59, Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex  
Dr Massimiliano Rossi  
Service de génétique  
Tél. 04 27 85 55 73
- **CHU de Marseille : Hôpital de la Timone**  
264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 5  
Dr Sabine Sigaudy  
Département de génétique médicale  
Tél. 04 94 38 67 49
- **CHRU de Montpellier : Hôpital Arnaud de Villeneuve**  
371, avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5  
Dr Marjolaine Willems  
Génétique médicale, maladies rares et médecine personnalisée  
Tél. 04 67 33 65 64
- **CHU de Nancy : Hôpital d'Enfants de Brabois**  
Rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-Lès-Nancy cedex  
Pr Pierre Journeau

Service de chirurgie pédiatrique orthopédique  
Tél. 03 83 15 47 07

- **CHU de Nantes : Hôpital Hôtel-Dieu**  
1, place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes Cedex 1  
Dr Bertrand Isidor  
Service de génétique médicale – Unité de génétique clinique  
Tél. 02 40 08 32 45
- **CHU de Nice : Hôpital l'Archet**  
151, Route de Saint-Antoine, 06200 Nice  
Tél. 04 92 03 62 43
- **CHU Paris Est – Hôpital d'Enfants Trousseau (AP-HP)**  
26, avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 Paris Cedex 12  
Dr Véronique Forin  
Médecine physique et de réadaptation fonctionnelle pédiatrique  
Tél. 01 44 73 68 51)
- **CHU de Poitiers : Hôpital de la Milétrie**  
2, Rue de la Milétrie – CS 90577, 86000 Poitiers  
Pr Françoise Debiais  
Service de rhumatologie  
Tél. 05 49 44 49 48
- **CHU de Rennes : Hôpital Sud**  
16, Boulevard de Bulgarie, 35203 Rennes Cedex 2  
Dr Mélanie Fradin  
Service de génétique clinique  
Tél. 02 99 26 67 44
- **CHU de Rouen : Hôpital Charles Nicolle**  
1, Rue de Germont, 76031 Rouen Cedex  
Dr Alice Goldenberg  
Service de génétique – Unité de génétique clinique  
Tél. 02 32 88 87 47
- **CHU de Saint-Etienne : Hôpital Bellevue**  
25, boulevard Pasteur, 42055 Saint-Etienne Cedex 2  
Dr Isabelle Courtois  
Médecine physique et de réadaptation adulte – unité rachis  
Tél. 04 77 12 76 76
- **CHRU de Strasbourg : Hôpital de Hautepierre**  
1, Avenue Molière, 67200 Strasbourg  
Dr Elise Schaeffer  
Service de génétique médicale  
Tél. 03 88 12 81 20
- **CHU de Toulouse : Hôpital des Enfants**  
330, avenue de Grande Bretagne – TSA 70034, 31059 TOULOUSE CEDEX 9  
Dr Thomas Edouard  
Pédiatrie – Endocrinologie, génétique et gynécologie médicale  
Tél. 05 34 55 85 46/56
- **CHRU de Tours : Hôpital Clocheville**  
49, boulevard Béranger, 37044 Tours Cedex 9  
Pr Thierry Odent  
Service de Chirurgie orthopédique et traumatologique  
Tél. 02 47 47 38 22.

## 4. Filières de santé maladies rares

- **Filière AnDDI-Rares** : « ANomalies du Développement avec ou sans Déficience Intellectuelle, de causes RARES » : <http://anddi-rares.org/annuaire/centres-de-reference-et-de-competence.html>
- **Filière OSCAR** : « Maladies rares de l'OS, du calcium et du CARtilage » : <https://www.filiere-oscar.fr/>
- **Filière FIMARAD** : « Filière des MALadies RAres Dermatologiques », pour le Centre de référence des maladies rares de la peau et des muqueuses d'origine génétique (MAGEC) de l'APHP : <https://fimarad.org/>

## 5. Informations générales

Site Orphanet « Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins » : <http://www.orpha.net>

## 6. Association de patients

Il n'existe pas à ce jour d'association spécifique pour les CDP. Les familles peuvent se rapprocher d'associations de patients présentant des signes squelettiques proches (petite taille, dysplasies squelettiques)

- Association des Personnes de Petite Taille : <https://appt.asso.fr/>
- Association « Un défi de taille » : <https://www.undefidetaille.org>

## Références bibliographiques

1. Alexopoulos A, Kakourou T. CHILD Syndrome: Successful Treatment of Skin Lesions with Topical Simvastatin/Cholesterol Ointment--A Case Report. *Pediatr Dermatol*. 2015 Jul-Aug;32(4):e145-7. doi: 10.1111/pde.12587. Epub 2015 Apr 6. PMID: 25845514.
2. Alrukban H, Chitayat D. Fetal chondrodysplasia punctata associated with maternal autoimmune diseases: a review. *Appl Clin Genet*. 2018 Apr 20;11:31-44. doi: 10.2147/TACG.S150982. PMID: 29720879; PMCID: PMC5918624.
3. Arnold AW, Bruckner-Tuderman L, Has C, Happle R. Conradi-Hünemann-Happle syndrome in males vs. MEND syndrome (male EBP disorder with neurological defects). *Br J Dermatol*. 2012 Jun;166(6):1309-13. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10808.x. Epub 2012 Mar 27. PMID: 22229330.
4. Bajawi SM, Jafarri SA, Buraik MA, Al Attas KM, Hannani HY. Pathogenesis-based therapy: Cutaneous abnormalities of CHILD syndrome successfully treated with topical simvastatin monotherapy. *JAAD Case Rep*. 2018 Feb 23;4(3):232-234. doi: 10.1016/j.jdc.2017.11.019. PMID: 29687057; PMCID: PMC5909487.
5. Barboza-Cerda MC, Campos-Acevedo LD, Rangel R, Martínez-de-Villarreal LE, Déctor MA. A novel phenotype characterized by digital abnormalities, intellectual disability, and short stature in a Mexican family maps to Xp11.4-

- p11.21. *Am J Med Genet A*. 2013 Feb;161A(2):237-43. doi: 10.1002/ajmg.a.35743. Epub 2013 Jan 10. PMID: 23307567.
6. Batista M, Morgado F, Cardoso JC, Moreno A, Ramos L. Conradi-Hünemann-Happle syndrome: report of a novel heterozygous mutation on the emopamil-binding protein gene, c.333delC. *Dermatol Online J*. 2020 Oct 15;26(10):13030/qt8b53d6tx. PMID: 33147667.
  7. Bergqvist C, Abdallah B, Hasbani DJ, Abbas O, Kibbi AG, Hamie L, Kurban M, Rubeiz N. CHILD syndrome: A modified pathogenesis-targeted therapeutic approach. *Am J Med Genet A*. 2018 Mar;176(3):733-738. doi: 10.1002/ajmg.a.38619. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29392821.
  8. Bhoj E, Dubbs H, McDonald-McGinn D, Zackai E. Late-onset partial complex seizures secondary to cortical dysplasia in a patient with maternal vitamin K deficient embryopathy: comments on the article by Toriello et al. [2013] and first report of the natural history. *Am J Med Genet A*. 2013 Sep;161A(9):2396-8. doi: 10.1002/ajmg.a.36043. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23897629.
  9. Bick DP, Schorderet DF, Price PA, Campbell L, Huff RW, Shapiro LJ, Moore CM. Prenatal diagnosis and investigation of a fetus with chondrodysplasia punctata, ichthyosis, and Kallmann syndrome due to an Xp deletion. *Prenat Diagn*. 1992 Jan;12(1):19-29. doi: 10.1002/pd.1970120104. PMID: 1557308.
  10. Bittar M, Happle R, Grzeschik KH, Leveleki L, Hertl M, Bornholdt D, König A. CHILD syndrome in 3 generations: the importance of mild or minimal skin lesions. *Arch Dermatol*. 2006 Mar;142(3):348-51. doi: 10.1001/archderm.142.3.348. PMID: 16549711.
  11. Bittar M, Happle R, Grzeschik KH, Leveleki L, Hertl M, Bornholdt D, König A. CHILD syndrome in 3 generations: the importance of mild or minimal skin lesions. *Arch Dermatol*. 2006 Mar;142(3):348-51. doi: 10.1001/archderm.142.3.348. PMID: 16549711.
  12. Bornholdt D, König A, Happle R, Leveleki L, Bittar M, Danarti R, Vahlquist A, Tilgen W, Reinhold U, Poiars Baptista A, Grosshans E, Vabres P, Niiyama S, Sasaoka K, Tanaka T, Meiss AL, Treadwell PA, Lambert D, Camacho F, Grzeschik KH. Mutational spectrum of NSDHL in CHILD syndrome. *J Med Genet*. 2005 Feb;42(2):e17. doi: 10.1136/jmg.2004.024448. PMID: 15689440; PMCID: PMC1735983.
  13. Boulet S, Dieterich K, Althuser M, Nuges F, Durand C, Charra C, Schaal JP, Jouk PS. Brachytelephalangic chondrodysplasia punctata: prenatal diagnosis and postnatal outcome. *Fetal Diagn Ther*. 2010;28(3):186-90. doi: 10.1159/000297289. Epub 2010 Jun 3. PMID: 20523025.
  14. Bouvier, Cordier M, Loget P et al., Chapitre 20 "Maladies Métaboliques", pp 465–484 dans: Bouver et al., « Pathologie Fœtale et Placentaire Pratique », Sauramps Médical, Montpellier, France, 2008.
  15. Braverman NE, Bober MB, Brunetti-Pierri N, Suchy SF. Chondrodysplasia Punctata 1, X-Linked. 2008 Apr 22 [updated 2020 Oct 15]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301713.
  16. Braverman N, Lin P, Moebius FF, Obie C, Moser A, Glossmann H, Wilcox WR, Rimoin DL, Smith M, Kratz L, Kelley RI, Valle D. Mutations in the gene encoding 3 beta-hydroxysteroid-delta 8, delta 7-isomerase cause X-linked dominant Conradi-Hünemann syndrome. *Nat Genet*. 1999 Jul;22(3):291-4. doi: 10.1038/10357. PMID: 10391219.

17. Brunetti-Pierri N, Andreucci MV, Tuzzi R, Vega GR, Gray G, McKeown C, Ballabio A, Andria G, Meroni G, Parenti G. X-linked recessive chondrodysplasia punctata: spectrum of arylsulfatase E gene mutations and expanded clinical variability. *Am J Med Genet A*. 2003 Mar 1;117A(2):164-8. doi: 10.1002/ajmg.a.10950. PMID: 12567415.
18. Cañueto J, Girós M, Ciria S, Pi-Castán G, Artigas M, García-Dorado J, García-Patos V, Virós A, Vendrell T, Torrelo A, Hernández-Martín A, Martín-Hernández E, Garcia-Silva MT, Fernández-Burriel M, Rosell J, Tejedor M, Martínez F, Valero J, García JL, Sánchez-Tapia EM, Unamuno P, González-Sarmiento R. Clinical, molecular and biochemical characterization of nine Spanish families with Conradi-Hünemann-Happle syndrome: new insights into X-linked dominant chondrodysplasia punctata with a comprehensive review of the literature. *Br J Dermatol*. 2012 Apr;166(4):830-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10756.x. Epub 2012 Mar 2. PMID: 22121851.
19. Chitayat D, Gruber H, Mullen BJ, Pazner D, Costa T, Lachman R, Rimoin DL. Hydrops-ectopic calcification-moth-eaten skeletal dysplasia (Greenberg dysplasia): prenatal diagnosis and further delineation of a rare genetic disorder. *Am J Med Genet*. 1993 Aug 15;47(2):272-7. doi: 10.1002/ajmg.1320470226. PMID: 8213919.
20. Clayton P, Fischer B, Mann A, Mansour S, Rossier E, Veen M, Lang C, Baasanjav S, Kieslich M, Brossuleit K, Gravemann S, Schnipper N, Karbasyan M, Demuth I, Zwerger M, Vaya A, Utermann G, Mundlos S, Stricker S, Sperling K, Hoffmann K. Mutations causing Greenberg dysplasia but not Pelger anomaly uncouple enzymatic from structural functions of a nuclear membrane protein. *Nucleus*. 2010 Jul-Aug;1(4):354-66. doi: 10.4161/nucl.1.4.12435. Epub 2010 May 21. PMID: 21327084; PMCID: PMC3027044.
21. Damseh N, Chong K, Marshall C, Kratz L, Teitelbaum R, Shannon P, Kannu P. Severe phenotype of X-linked dominant chondrodysplasia punctata. *Clin Case Rep*. 2017 Jul 20;5(9):1435-1437. doi: 10.1002/ccr3.1008. PMID: 28878897; PMCID: PMC5582310.
22. du Souich C, Raymond FL, Grzeschik KH, Boerkoel CF. NSDHL-Related Disorders. 2011 Feb 1 [updated 2018 Oct 25]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 21290788.
23. De Vilder EY, Debacker J, Vanakker OM. GGCX-Associated Phenotypes: An Overview in Search of Genotype-Phenotype Correlations. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 25;18(2):240. doi: 10.3390/ijms18020240. PMID: 28125048; PMCID: PMC5343777.
24. Deepthi B, Chhapola V, Kanwal SK, Sharma AG, Kumar V. Chondrodysplasia Punctata with Severe Airway Stenosis. *Indian J Crit Care Med*. 2018 Jul;22(7):552-554. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM\_105\_18. PMID: 30111935; PMCID: PMC6069301.
25. Fackler N, Zachary C, Kim DJ, Smith J, Sarpa HG. Not lost to follow-up: A rare case of CHILD syndrome in a boy reappears. *JAAD Case Rep*. 2018 Nov 9;4(10):1010-1013. doi: 10.1016/j.jdc.2018.10.001. PMID: 30456274; PMCID: PMC6232698.
26. Fujimoto Y, Taniguchi Y, Oshima Y, Matsubayashi Y, Okada K, Haga N, Tanaka S. Successful Treatment of Atlantoaxial Subluxation in an Adolescent Patient with Brachytelephalangic Chondrodysplasia Punctata. *Case Rep Orthop*. 2019 Jan 27;2019:5974281. doi: 10.1155/2019/5974281. PMID: 30809406; PMCID: PMC6369497.

27. Furtado LV, Bayrak-Toydemir P, Hulinsky B, Damjanovich K, Carey JC, Rope AF. A novel X-linked multiple congenital anomaly syndrome associated with an EBP mutation. *Am J Med Genet A*. 2010 Nov;152A(11):2838-44. doi: 10.1002/ajmg.a.33674. PMID: 20949533.
28. Garnier A, Dauger S, Eurin D, Parisi I, Parenti G, Garel C, Delbecque K, Baumann C. Brachytelephalangic chondrodysplasia punctata with severe spinal cord compression: report of four new cases. *Eur J Pediatr*. 2007 Apr;166(4):327-31. doi: 10.1007/s00431-006-0239-4. Epub 2006 Aug 26. PMID: 16937129.
29. Christiansen AG, Koppelhus U, Sommerlund M. Skin Abnormalities in CHILD Syndrome Successfully Treated with Pathogenesis-based Therapy. *Acta Derm Venereol*. 2015 Jul;95(6):752-3. doi: 10.2340/00015555-2044. PMID: 25587692.
30. Goussard P, Andronikou S, Semakula-Katende NS, Gie R. Calcification and airway stenosis in a child with chondrodysplasia calcificans punctata. *BMJ Case Rep*. 2014 Sep 22;2014:bcr2014205087. doi: 10.1136/bcr-2014-205087. PMID: 25246461; PMCID: PMC4173151.
31. Greenberg CR, Rimoin DL, Gruber HE, DeSa DJ, Reed M, Lachman RS. A new autosomal recessive lethal chondrodysplasia with congenital hydrops. *Am J Med Genet*. 1988 Mar;29(3):623-32. doi: 10.1002/ajmg.1320290321. PMID: 3377005.
32. Gregersen PA, McKay V, Walsh M, Brown E, McGillivray G, Savarirayan R. A new case of Greenberg dysplasia and literature review suggest that Greenberg dysplasia, dappled diaphyseal dysplasia, and Astley-Kendall dysplasia are allelic disorders. *Mol Genet Genomic Med*. 2020 Jun;8(6):e1173. doi: 10.1002/mggg.3.1173. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32304187; PMCID: PMC7284023.
33. Hartill VL, Tysoe C, Manning N, Dobbie A, Santra S, Walter J, Caswell R, Koster J, Waterham H, Hobson E. An unusual phenotype of X-linked developmental delay and extreme behavioral difficulties associated with a mutation in the EBP gene. *Am J Med Genet A*. 2014 Apr;164A(4):907-14. doi: 10.1002/ajmg.a.36368. Epub 2014 Jan 23. PMID: 24459067.
34. He G, Yin Y, Zhao J, Wang X, Yang J, Chen X, Ding L, Bai Y. Prenatal findings in a fetus with X-linked recessive type of chondrodysplasia punctata (CDPX1): a case report with novel mutation. *BMC Pediatr*. 2019 Jul 23;19(1):250. doi: 10.1186/s12887-019-1629-x. PMID: 31337364; PMCID: PMC6647267.
35. Hellenbroich Y, Grzeschik KH, Krapp M, Jarutat T, Lehrmann-Petersen C, Buiting K, Gillessen-Kaesbach G. Reduced penetrance in a family with X-linked dominant chondrodysplasia punctata. *Eur J Med Genet*. 2007 Sep-Oct;50(5):392-8. doi: 10.1016/j.ejmg.2007.05.004. Epub 2007 Jun 3. PMID: 17625999.
36. Herman GE, Kelley RI, Pureza V, Smith D, Kopacz K, Pitt J, Sutphen R, Sheffield LJ, Metzenberg AB. Characterization of mutations in 22 females with X-linked dominant chondrodysplasia punctata (Happle syndrome). *Genet Med*. 2002 Nov-Dec;4(6):434-8. doi: 10.1097/00125817-200211000-00006. PMID: 12509714.
37. Herman GE, Kratz L. Disorders of sterol synthesis: beyond Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012 Nov 15;160C(4):301-21. doi: 10.1002/ajmg.c.31340. Epub 2012 Oct 5. PMID: 23042573.
38. Herman TE, Lee BC, McAlister WH. Brachytelephalangic chondrodysplasia punctata with marked cervical stenosis and cord compression: report of two cases. *Pediatr Radiol*. 2002

- Jun;32(6):452-6. doi: 10.1007/s00247-001-0638-7. Epub 2002 Feb 2. PMID: 12029348.
39. Hettiarachchi D, Panchal H, Lai PS, Dissanayake VHW. Novel variant in NSDHL gene associated with CHILD syndrome and syndactyly- a case report. *BMC Med Genet*. 2020 Aug 20;21(1):164. doi: 10.1186/s12881-020-01094-y. PMID: 32819291; PMCID: PMC7439548.
  40. Horikoshi T, Kikuchi A, Tamaru S, Ono K, Kita M, Takagi K, Miyashita S, Kawame H, Shimokawa O, Harada N. Prenatal findings in a fetus with contiguous gene syndrome caused by deletion of Xp22.3 that includes locus for X-linked recessive type of chondrodysplasia punctata (CDPX1). *J Obstet Gynaecol Res*. 2010 Jun;36(3):671-5. doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01193.x. PMID: 20598055.
  41. Horinouchi T, Morisada N, Uemura H, Kobayashi D, Nozu K, Okamoto N, Iijima K. Male CDPX2 patient with EBP mosaicism and asymmetrically lateralized skin lesions with strict midline demarcation. *Am J Med Genet A*. 2019 Jul;179(7):1315-1318. doi: 10.1002/ajmg.a.61159. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31034146.
  42. Horn LC, Faber R, Meiner A, Piskazeck U, Spranger J. Greenberg dysplasia: first reported case with additional non-skeletal malformations and without consanguinity. *Prenat Diagn*. 2000 Dec;20(12):1008-11. doi: 10.1002/1097-0223(200012)20:12<1008::aid-pd954>3.0.co;2-s. Erratum in: *Prenat Diagn* 2001 May;21(5):425. PMID: 11113916.
  43. Hosoya M, Kanzaki S, Wakabayashi S, Ogawa K. Tympanoplasty for chondrodysplasia punctata: Case report. *Auris Nasus Larynx*. 2017 Oct;44(5):616-619. doi: 10.1016/j.anl.2016.09.001. Epub 2016 Sep 23. PMID: 27666342.
  44. Hou JW. Conradi-Hünemann-Happle syndrome with cervical stenosis. *Pediatr Neurol*. 2013 Dec;49(6):513-4. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.06.017. Epub 2013 Sep 21. PMID: 24063994.
  45. Howe AM, Webster WS, Lipson AH, Halliday JL, Sheffield LJ. Binder's syndrome due to prenatal vitamin K deficiency: a theory of pathogenesis. *Aust Dent J*. 1992 Dec;37(6):453-60. doi: 10.1111/j.1834-7819.1992.tb05901.x. PMID: 1476496.
  46. Umraniyar S, Glanc P, Unger S, Keating S, Fong K, Trevors CD, Myles-Reid D, Chitayat D. X-Linked dominant chondrodysplasia punctata: prenatal diagnosis and autopsy findings. *Prenat Diagn*. 2006 Dec;26(13):1235-40. doi: 10.1002/pd.1594. PMID: 17086568.
  47. Irving MD, Chitty LS, Mansour S, Hall CM. Chondrodysplasia punctata: a clinical diagnostic and radiological review. *Clin Dysmorphol*. 2008 Oct;17(4):229-41. doi: 10.1097/MCD.0b013e3282fdcc70. PMID: 18978650.
  48. Seguin JH, Baugh RF, McIntee RA. Airway manifestations of chondrodysplasia punctata. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1993 May;27(1):85-90. doi: 10.1016/0165-5876(93)90040-a. PMID: 8314671.
  49. Kabirian N, Hunt LA, Ganjavian MS, Akbarnia BA. Progressive early-onset scoliosis in Conradi disease: a 34-year follow-up of surgical management. *J Pediatr Orthop*. 2013 Mar;33(2):e4-9. doi: 10.1097/BPO.0b013e31827364a5. PMID: 23389582.
  50. Karoutsos S, Lansade A, Terrier G, Mouliès D. Chondrodysplasia punctata and subglottic stenosis. *Anesth Analg*. 1999 Nov;89(5):1322-3. PMID: 10553861.
  51. Keppler-Noreuil KM, Wenzel TJ. Binder phenotype: associated findings and etiologic mechanisms. *J Craniofac Surg*. 2010 Sep;21(5):1339-45. doi: 10.1097/SCS.0b013e3181ef2b71. PMID: 20818242.
  52. Konstantinidou A, Karadimas C, Waterham HR, Superti-Furga A,

- Kaminopetros P, Grigoriadou M, Kokotas H, Agrogiannis G, Giannoulia-Karantana A, Patsouris E, Petersen MB. Pathologic, radiographic and molecular findings in three fetuses diagnosed with HEM/Greenberg skeletal dysplasia. *Prenat Diagn*. 2008 Apr;28(4):309-12. doi: 10.1002/pd.1976. PMID: 18382993.
53. Leclerc-Mercier S, Dufernez F, Fraïtag S, Coulombe J, Domp Martin A, Barreau M, Bozon D, Lamazière A, Bonnefont JP, Khalifa E, Bodemer C, Hadj-Rabia S. Keratotic follicular plugs with calcifications in Conradi-Hünemann-Happle syndrome: histological, biochemical and genetic testing correlation. *Br J Dermatol*. 2015 Nov;173(5):1316-8. doi: 10.1111/bjd.13948. Epub 2015 Oct 5. PMID: 26075358.
  54. Leclerc-Mercier S, Dufernez F, Fraïtag S, Coulombe J, Domp Martin A, Barreau M, Bozon D, Lamazière A, Bonnefont JP, Khalifa E, Bodemer C, Hadj-Rabia S. Keratotic follicular plugs with calcifications in Conradi-Hünemann-Happle syndrome: histological, biochemical and genetic testing correlation. *Br J Dermatol*. 2015 Nov;173(5):1316-8. doi: 10.1111/bjd.13948. Epub 2015 Oct 5. PMID: 26075358.
  55. Hellenbroich Y, Grzeschik KH, Krapp M, Jarutat T, Lehmann-Petersen C, Buiting K, Gillesen-Kaesbach G. Reduced penetrance in a family with X-linked dominant chondrodysplasia punctata. *Eur J Med Genet*. 2007 Sep-Oct;50(5):392-8. doi: 10.1016/j.ejmg.2007.05.004. Epub 2007 Jun 3. PMID: 17625999.
  56. Hellenbroich Y, Grzeschik KH, Krapp M, Jarutat T, Lehmann-Petersen C, Buiting K, Gillesen-Kaesbach G. Reduced penetrance in a family with X-linked dominant chondrodysplasia punctata. *Eur J Med Genet*. 2007 Sep-Oct;50(5):392-8. doi: 10.1016/j.ejmg.2007.05.004. Epub 2007 Jun 3. PMID: 17625999.
  57. Maceda EBG, Kratz LE, Ramos VME, Abacan MAR. Novel NSDHL gene variant for congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects (CHILD) syndrome. *BMJ Case Rep*. 2020 Nov 2;13(11):e236859. doi: 10.1136/bcr-2020-236859. PMID: 33139364.
  58. Mathonnet A, Cunat S, Allias F, Caillot S, Thonnon C, Till M, Attié-Bitach T, Touraine R, Meunier S, Cartellier C, Rossi M, Attia J, Putoux A. GGCX-related congenital combined vitamin K-dependent clotting factors deficiency-1: Description of a fetus with chondrodysplasia punctata. *Am J Med Genet A*. 2022 Jan;188(1):314-318. doi: 10.1002/ajmg.a.62503. Epub 2021 Sep 24. PMID: 34558179.
  59. Merino De Paz N, Rodriguez-Martin M, Contreras-Ferrer P, Garcia Bustinduy M, Gonzalez Perera I, Virgos Aller T, Martin Herrera A, Noda Cabrera A. Topical treatment of CHILD nevus and Sjögren-Larsson Syndrome with combined lovastatin and cholesterol. *Eur J Dermatol*. 2011 Nov-Dec;21(6):1026-7. doi: 10.1684/ejd.2011.1549. PMID: 21983059.
  60. Mi XB, Luo MX, Guo LL, Zhang TD, Qiu XW. CHILD Syndrome: Case Report of a Chinese Patient and Literature Review of the NAD[P]H Steroid Dehydrogenase-Like Protein Gene Mutation. *Pediatr Dermatol*. 2015 Nov-Dec;32(6):e277-82. doi: 10.1111/pde.12701. Epub 2015 Oct 13. PMID: 26459993.
  61. Morota N, Ihara S, Ogiwara H, Tamura G. Surgical management of cervical spine deformity in chondrodysplasia punctata. *J Neurosurg Pediatr*. 2017 Oct;20(4):378-387. doi: 10.3171/2017.5.PEDS16554. Epub 2017 Aug 11. PMID: 28799855.
  62. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, Nishimura G, Robertson S, Sangiorgi L, Savarirayan R, Sillence D, Superti-Furga A, Unger S, Warman ML.

- Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A*. 2019 Dec;179(12):2393-2419. doi: 10.1002/ajmg.a.61366. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31633310.
63. Nino M, Matos-Miranda C, Maeda M, Chen L, Allanson J, Armour C, Greene C, Kamaluddeen M, Rita D, Medne L, Zackai E, Mansour S, Superti-Furga A, Lewanda A, Bober M, Rosenbaum K, Braverman N. Clinical and molecular analysis of arylsulfatase E in patients with brachytelephalangic chondrodysplasia punctata. *Am J Med Genet A*. 2008 Apr 15;146A(8):997-1008. doi: 10.1002/ajmg.a.32159. PMID: 18348268.
  64. Nijsten K, van der Minnen L, Wiegers HMG, Koot MH, Middeldorp S, Roseboom TJ, Grooten IJ, Painter RC. Hyperemesis gravidarum and vitamin K deficiency: a systematic review. *Br J Nutr*. 2021 Jul 30;128(1):1-13. doi: 10.1017/S0007114521002865. Epub ahead of print. PMID: 34325760; PMCID: PMC9279941.
  65. Nowaczyk MJ. Epiphyseal stippling is not a feature of 7-dehydrocholesterol reductase deficiency (Smith-Lemli-Opitz syndrome). *Am J Med Genet A*. 2011 Apr;155A(4):940-1. doi: 10.1002/ajmg.a.33937. Epub 2011 Mar 15. PMID: 21595006.
  66. Nowaczyk MJM, Wassif CA. Smith-Lemli-Opitz Syndrome. 1998 Nov 13 [updated 2020 Jan 30]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301322.
  67. Oba H, Takahashi J, Takano K, Inaba Y, Motobayashi M, Nishimura G, Kuraishi S, Shimizu M, Ikegami S, Futatsugi T, Uehara M, Kosho T, Kato H, Uno K. Rigid Occipitocervical Instrumented Fusion for Atlantoaxial Instability in an 18-Month-Old Toddler With Brachytelephalangic Chondrodysplasia Punctata: A Case Report. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017 Dec 1;42(23):E1380-E1385. doi: 10.1097/BRS.0000000000002170. PMID: 28338574.
  68. Ochiai D, Takamura K, Nishimura G, Ikeda T, Yakubo K, Fukuiya T. Prenatal diagnosis of cervical spinal cord compression in chondrodysplasia punctata brachytelephalangic type: A case report and literature review. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2013 Dec;53(4):160-2. doi: 10.1111/cga.12003. PMID: 24712475.
  69. Offiah AC, Mansour S, Jeffrey I, Nash R, Whittock N, Pyper R, Bewley S, Clayton PT, Hall CM. Greenberg dysplasia (HEM) and lethal X linked dominant Conradi-Hünemann chondrodysplasia punctata (CDPX2): presentation of two cases with overlapping phenotype. *J Med Genet*. 2003 Dec;40(12):e129. doi: 10.1136/jmg.40.12.e129. PMID: 14684697; PMCID: PMC1735332.
  70. Pacault M, Vincent M, Besnard T, Kannengiesser C, Bénateau C, Barbarot S, Latypova X, Belabbas K, Lamazière A, Winer N, Joubert M, Bézieau S, Isidor B, Mercier S, Nizon M, Leclerc-Mercier S, Hadj-Rabia S, Dufernez F. New splicing pathogenic variant in EBP causing extreme familial variability of Conradi-Hünemann-Happle Syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2018 Dec;26(12):1784-1790. doi: 10.1038/s41431-018-0217-0. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30135486; PMCID: PMC6244079.
  71. Paller AS, van Steensel MA, Rodriguez-Martín M, Sorrell J, Heath C, Crumrine D, van Geel M, Cabrera AN, Elias PM. Pathogenesis-based therapy reverses cutaneous abnormalities in an inherited disorder of distal cholesterol metabolism. *J Invest Dermatol*. 2011 Nov;131(11):2242-8. doi: 10.1038/jid.2011.189. Epub 2011 Jul 14. PMID: 21753784; PMCID: PMC3193573.

72. Porter FD, Herman GE. Malformation syndromes caused by disorders of cholesterol synthesis. *J Lipid Res.* 2011 Jan;52(1):6-34. doi: 10.1194/jlr.R009548. Epub 2010 Oct 7. PMID: 20929975; PMCID: PMC2999931.
73. Posey JE, Burrage LC, Campeau PM, Lu JT, Eble TN, Kratz L, Schlesinger AE, Gibbs RA, Lee BH, Nagamani SC. Adult presentation of X-linked Conradi-Hünermann-Happle syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015 Jun;167(6):1309-14. doi: 10.1002/ajmg.a.36899. Epub 2015 Apr 2. PMID: 25846959; PMCID: PMC4449285.
74. Preiksaitiene E, Caro A, Benušienė E, Oltra S, Orellana C, Morkūnienė A, Roselló MP, Kasnauskiene J, Monfort S, Kučinskas V, Mayo S, Martinez F. A novel missense mutation in the NSDHL gene identified in a Lithuanian family by targeted next-generation sequencing causes CK syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015 Jun;167(6):1342-8. doi: 10.1002/ajmg.a.36999. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25900314.
75. Preiksaitiene E, Caro A, Benušienė E, Oltra S, Orellana C, Morkūnienė A, Roselló MP, Kasnauskiene J, Monfort S, Kučinskas V, Mayo S, Martinez F. A novel missense mutation in the NSDHL gene identified in a Lithuanian family by targeted next-generation sequencing causes CK syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015 Jun;167(6):1342-8. doi: 10.1002/ajmg.a.36999. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25900314.
76. Ramphul K, Kota V, Mejias SG. Child Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan. 2022 Jun 27. PMID: 29939590.
77. Rossi M, Hall CM, Bouvier R, Collardeau-Frachon S, Le Breton F, Bucourt M, Cordier MP, Vianey-Saban C, Parenti G, Andria G, Le Merrer M, Edery P, Offiah AC. Radiographic features of the skeleton in disorders of post-squalene cholesterol biosynthesis. *Pediatr Radiol.* 2015 Jul;45(7):965-76. doi: 10.1007/s00247-014-3257-9. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25646736.
78. Sandoval KR, Machado MCR, Oliveira ZNP, Nico MMS. CHILD syndrome: successful treatment of skin lesions with topical lovastatin and cholesterol lotion. *An Bras Dermatol.* 2019 Jul 26;94(3):341-343. doi: 10.1590/abd1806-4841.20198789. PMID: 31365666; PMCID: PMC6668949.
79. Schmidt-Sidor B, Obersztyn E, Szymańska K, Wychowski J, Mierzewska H, Wierzba-Bobrowicz T, Stepień T. Brain and cerebellar hemidysplasia in a case with ipsilateral body dysplasia and suspicion of CHILD syndrome. *Folia Neuropathol.* 2008;46(3):232-7. PMID: 18825599.
80. Schweiger C, Nassar MN, Goebel D, Rutter MJ. Chondrodysplasia punctata presenting with tracheal obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017 Feb;93:100-102. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.12.022. Epub 2016 Dec 26. PMID: 28109478.
81. Seeger MA, Paller AS. The role of abnormalities in the distal pathway of cholesterol synthesis in the Congenital Hemidysplasia with Ichthyosiform erythroderma and Limb Defects (CHILD) syndrome. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Mar;1841(3):345-52. doi: 10.1016/j.bbalip.2013.09.006. Epub 2013 Sep 20. PMID: 24060582.
82. Soler-Cardona A, Brandau O, Laccone F, Tanew A, Radakovic S. De novo mutation of emopamil binding protein (EBP) gene in a girl with Conradi-Hünermann-Happle syndrome. *Clin Case Rep.* 2019 Jun 28;7(8):1522-1525. doi: 10.1002/ccr3.2213. PMID: 31428380; PMCID: PMC6692985.
83. Songmen S, Panta OB, Paudel SS, Ghimire RK. Chondrodysplasia Punctata: A Case Report of Fetal Warfarin Syndrome. *J Nepal Health Res Counc.* 2017 Jan;15(1):81-84. doi: 10.3126/jnhrc.v15i1.18026. PMID: 28714498.

84. Spranger J, Maroteaux P. The lethal osteochondrodysplasias. *Adv Hum Genet.* 1990;19:1-103, 331-2. doi: 10.1007/978-1-4757-9065-8\_1. PMID: 2193487.
85. Toriello HV, Erick M, Alessandri JL, Bailey D, Brunetti-Pierri N, Cox H, Fryer A, Marty D, McCurdy C, Mulliken JB, Murphy H, Omlor J, Pauli RM, Ranells JD, Sanchez-Valle A, Tobiasz A, Van Maldergem L, Lin AE. Maternal vitamin K deficient embryopathy: association with hyperemesis gravidarum and Crohn disease. *Am J Med Genet A.* 2013 Mar;161A(3):417-29. doi: 10.1002/ajmg.a.35765. Epub 2013 Feb 12. PMID: 23404932.
86. Trajkovski Z, Vrcakovski M, Saveski J, Gucev ZS. Greenberg dysplasia (hydrops-ectopic calcification-moth-eaten skeletal dysplasia): prenatal ultrasound diagnosis and review of literature. *Am J Med Genet.* 2002 Sep 1;111(4):415-9. doi: 10.1002/ajmg.10578. PMID: 12210303.
87. Vrečar I, Rudolf G, Peterlin B, Lovrecic L. Brachytelephalangic chondrodysplasia punctata caused by new small hemizygous deletion in a boy presenting with hearing loss. *Mol Cytogenet.* 2015 Oct 31;8:83. doi: 10.1186/s13039-015-0187-7. PMID: 26526591; PMCID: PMC4628305.
88. Waterham HR, Koster J, Mooyer P, Noort Gv Gv, Kelley RI, Wilcox WR, Wanders RJ, Hennekam RC, Oosterwijk JC. Autosomal recessive HEM/Greenberg skeletal dysplasia is caused by 3 beta-hydroxysterol delta 14-reductase deficiency due to mutations in the lamin B receptor gene. *Am J Hum Genet.* 2003 Apr;72(4):1013-7. doi: 10.1086/373938. Epub 2003 Feb 28. PMID: 12618959; PMCID: PMC1180330.
89. Watzka M, Geisen C, Scheer M, Wieland R, Wiegering V, Dörner T, Laws HJ, Gümrük F, Hanalioglu S, Unal S, Albayrak D, Oldenburg J. Bleeding and non-bleeding phenotypes in patients with GGCX gene mutations. *Thromb Res.* 2014 Oct;134(4):856-65. doi: 10.1016/j.thromres.2014.07.004. Epub 2014 Jul 12. PMID: 25151188.
90. Wester U, Brandberg G, Larsson M, Lönnerholm T, Annerén G. Chondrodysplasia punctata (CDP) with features of the tibia-metacarpal type and maternal phenytoin treatment during pregnancy. *Prenat Diagn.* 2002 Aug;22(8):663-8. doi: 10.1002/pd.352. PMID: 12210573.
91. Wolpoe ME, Braverman N, Lin SY. Severe tracheobronchial stenosis in the X-linked recessive form of chondrodysplasia punctata. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Dec;130(12):1423-6. doi: 10.1001/archotol.130.12.1423. PMID: 15611404.
92. Violas P, Fraisse B, Chapuis M, Bracq H. Cervical spine stenosis in chondrodysplasia punctata. *J Pediatr Orthop B.* 2007 Nov;16(6):443-5. doi: 10.1097/BPB.0b013e3282f05675. PMID: 17909344.
93. Yoneda K. Inherited ichthyosis: Syndromic forms. *J Dermatol.* 2016 Mar;43(3):252-63. doi: 10.1111/1346-8138.13284. PMID: 26945533.
94. Yu K, Reid AT, Chen SJT, Patel RM, Donn SM, Gudjonsson JE, Lowe L. Dystrophic calcifications point the way-Unusual and early diagnostic clue of Conradi-Hünemann-Happle syndrome. *JAAD Case Rep.* 2018 Mar 31;4(4):333-336. doi: 10.1016/j.jdc.2017.10.018. PMID: 29693062; PMCID: PMC5911813.
95. Yu X, Chen L, Yang Z, Gu Y, Zheng W, Wu Z, Li M, Yao Z. An excellent response to topical therapy of four congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects syndrome patients with an increased concentration of simvastatin ointment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Jan;34(1):e8-e11. doi: 10.1111/jdv.15838. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31374135.