



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Chondrodysplasies ponctuées : déficit de la biosynthèse du cholestérol et déficit en arylsulfatase E.

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

Sommaire

1	Introduction.....	7
1.1	La chondrodysplasie ponctuée avec brachytéléphalangie de type I	7
1.1.1	Atteinte squelettique et croissance	7
1.1.2	Atteinte respiratoire	8
1.1.3	Atteinte ophtalmologique	8
1.1.4	Atteinte auditive	8
1.1.5	Atteinte cardiaque	8
1.1.6	Atteinte neurodéveloppementale	8
1.1.7	Atteinte urogénitale	8
1.1.8	Difficultés alimentaires	9
1.1.9	Diagnostic moléculaire	9
1.2	Le syndrome de Conradi-Hünemann	9
1.2.1	Atteinte squelettique et croissance	9
1.2.2	Atteinte dermatologique	10
1.2.3	Atteinte ophtalmologique	10
1.2.4	Atteinte auditive	10
1.2.5	Atteinte neurologique	10
1.2.6	Atteinte rénale	10
1.2.7	Diagnostic biochimique et moléculaire	10
1.3	Le syndrome MEND (Male EBP disorder with Neurologis Defects)	11
1.3.1	Caractéristiques squelettiques	11
1.3.2	Atteinte cutané-phanérienne	11
1.3.3	Atteinte neurologique	11
1.3.4	Atteinte ophtalmologique	11
1.3.5	Atteinte cardiaque	11
1.3.6	Atteinte urogénitale	11
1.3.7	Diagnostic biochimique et moléculaire	12
1.3.8	Patients de sexe masculin porteurs de mutations du gène <i>EBP</i>	12
1.4	Le syndrome CHILD	12
1.4.1	Caractéristiques squelettiques	12
1.4.2	Atteinte cutané-phanérienne	12
1.4.3	Atteinte cardiaque (10-20%)	13
1.4.4	Atteinte rénale	13
1.4.5	Atteinte cérébrale	13
1.4.6	Atteinte auditive	13
1.4.7	Atteinte pulmonaire	13
1.4.8	Diagnostic biochimique et moléculaire	13
1.4.9	Maladie allélique	14
1.5	La dysplasie squelettique létale type Greenberg /HEM (Hydrops-Ectopic calcification-Moth eaten)	14
2	Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	15
3	Diagnostic et évaluation initiale.....	16
3.1	Objectifs	16
3.2	Professionnels impliqués dans le diagnostic et l'évaluation initiale (et modalités de coordination)	16
3.3	Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic	17
3.3.1	CDPX1	17
3.3.2	Syndrome de Conradi-Hünemann / CDPX2	17
3.3.3	Syndrome MEND	18
3.3.4	Syndrome CHILD	18
3.3.5	Dysplasie squelettique de Greenberg	19
3.4	Confirmation du diagnostic étiologique	19

3.5	Diagnostiques différentiels	19
3.5.1	Arbre décisionnel et diagnostic différentiel des pathologies caractérisées par une chondrodysplasie ponctuée.	19
3.5.2	CDPX1	19
3.5.3	Syndrome de Conradi-Hünemann	21
3.5.4	Syndrome MEND	21
3.5.5	Syndrome CHILD	22
3.5.6	Autres pathologies avec chondrodysplasies ponctuées	22
3.6	Evaluation de la sévérité / Extension de la maladie / Recherche de comorbidités / Evaluation du pronostic	23
3.7	Recherche de contre-indications au traitement	23
3.8	Annonce du diagnostic et information du patient	23
3.9	Conseil génétique	24
3.9.1	CDPX1	24
3.9.2	Syndrome de Conradi-Hünemann / CDPX2	25
3.9.3	Syndrome MEND	25
3.9.4	Syndrome CHILD	26
3.9.5	Dysplasie squelettique de type Greenberg	26
4	Prise en charge thérapeutique.....	27
4.1	Objectifs	27
4.2	Professionnels impliqués et modalités de coordination	27
4.3	Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	27
4.3.1	Prise en charge symptomatique	28
4.3.1.1	CDPX1	28
4.3.1.1.1	Prise en charge orthopédique / neurochirurgicale	28
4.3.1.1.2	Prise en charge du retard de croissance	28
4.3.1.1.3	Prise en charge ORL et respiratoire	28
4.3.1.1.4	Prise en charge cardiologique	30
4.3.1.1.5	Prise en charge ophtalmologique	30
4.3.1.1.6	Prise en charge neuropédiatrique/ neurologique	30
4.3.1.1.7	Prise en charge alimentaire	30
4.3.1.1.8	Prise en charge péri-opératoire	30
4.3.1.2	Syndrome de Conradi-Hünemann (CDPX2)	31
4.3.1.2.1	Prise en charge orthopédique / neurochirurgicale	31
4.3.1.2.2	Prise en charge respiratoire	31
4.3.1.2.3	Prise en charge du retard de croissance	31
4.3.1.2.4	Prise en charge dermatologique	31
4.3.1.2.5	Prise en charge ophtalmologique	32
4.3.1.2.6	Prise en charge auditive	32
4.3.1.3	Syndrome MEND	32
4.3.1.3.1	Prise en charge orthopédique / neurochirurgicale	32
4.3.1.3.2	Prise en charge du retard de croissance	32
4.3.1.3.3	Prise en charge ORL / maxillo faciale.	32
4.3.1.3.4	Prise en charge dermatologique	33
4.3.1.3.5	Prise en charge neurologique et comportementale	33
4.3.1.3.6	Prise en charge ophtalmologique	33
4.3.1.3.7	Prise en charge cardiaque	33
4.3.1.3.8	Prise en charge urogénitale	33
4.3.1.4	Syndrome CHILD	34
4.3.1.4.1	Prise en charge orthopédique	34
4.3.1.4.2	Prise en charge pneumologique	34
4.3.1.4.3	Prise en charge dematologique	34
4.3.1.4.4	Prise en charge cardiologique	34
4.3.1.4.5	Prise en charge néphrologique	34
4.3.1.4.6	Prise en charge neurologique	34
4.3.1.4.7	Prise en charge ORL	34
4.3.2	Prise en charge rééducative	35
4.3.3.	Prise en charge sociale	35

4.3.3.1. Prise en charge en ALD	35
4.3.3.2. Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH)	35
4.3.3.3. Projet d'Accueil Individualisé (PAI)	35
4.3.4. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	35
4.3.5. Recours aux associations de patients	36
5 Suivi.....	36
5.1 Objectifs	36
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	36
5.3 Rythme et contenu des consultations	36
5.3.1 Chondrodysplasie ponctuée liée à l'X de type I (CPDX1)	36
5.3.2 Syndrome de Conradi-Hünemann (CDPX2)	36
5.3.3 Syndrome MEND	36
5.3.4 Syndrome CHILD	36
Annexe 1. Liste des participants.....	37
Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients	38
1. Centres Coordonnateurs du PNDS :	38
2. Centres de référence et de compétences pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs - Filière de santé AnDDI-Rares	38
3. Centres de référence et de compétences pour les Maladies Osseuses Constitutionnelles - Filière de santé OSCAR	41
4. Filières de santé maladies rares	43
5. Informations générales	44
6. Associations de patients	44
Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique.....	45
Annexe 4. Tableaux récapitulatifs.....	46
Tableau 1 : Diagnostic biochimique et moléculaire des chondrodysplasies ponctuées causées par des anomalies de la biosynthèse du cholestérol ou un déficit en ARSE	46
Tableau 2 : Diagnostic différentiel des chondrodysplasies ponctuées.	47
Tableau 3 : Bilan prénatal (cytogénétique, métabolique, moléculaire), dans le cadre du diagnostic différentiel des chondrodysplasies ponctuées.	49
Tableau 4 : Bilan initial.	50
Tableau 5 : Suivi multidisciplinaire dans la CDPX1	53
Tableau 6 : Suivi multidisciplinaire de la CDPX2	55
Tableau 7 : Suivi multidisciplinaire du syndrome MEND.	57
Tableau 8 : Suivi multidisciplinaire du syndrome CHILD.	59
Annexe 5. Cartes d'urgence.....	61
CARTE D'URGENCE Chondrodysplasie ponctuée liée à l'X de type I	61
CARTE D'URGENCE Syndrome de Conradi-Hünemann	62
CARTE D'URGENCE Syndrome CHILD	63
CARTE D'URGENCE Syndrome MEND	64
Références bibliographiques.....	65

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CDP	Chondrodysplasie ponctuée
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 Ichthyosiform nevus and Limb Defects
CIA	Communication interauriculaire
CIV	Communication interventriculaire
DBC	Déficits de la biosynthèse du cholestérol
DSLG	Dysplasie squelettique létale type Greenberg
ECG	Electrocardiogramme
ETF	Echographie transfontanellaire
ETT	Echographie cardiaque trans-thoracique
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MEND	Male EBP disorder with neurological defects
MPR	Médecine physique et réadaptation
ORL	Otorhinolaryngologue
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
TDM	Tomodensitométrie

Synthèse à destination du médecin traitant

Les chondrodysplasies ponctuées (CDP) sont un groupe de pathologies définies par la présence de calcifications ectopiques, prenant l'aspect de pointillés, localisées ou généralisées, des cartilages (cartilage de croissance, des voies aériennes, ...). L'incidence a été évaluée à 1/110.000 à la naissance.

La CDP est observée en anténatal (échographie, scanner) ou en post-natal sur les radiographies réalisées lors des premiers mois de vie, régressant et disparaissant vers l'âge de 2 - 3 ans.

Elles peuvent être d'origine génétiques, secondaires à une pathologie maternelle ou à une exposition à des tératogènes.

Parmi les causes génétiques, certaines CDP sont liées à un déficit en arylsulfatase E :

- ChondroDysplasie Ponctuée liée à l'X de type 1 (CDPX1).

ou à un déficit de la biosynthèse du cholestérol (DBC) :

- Syndrome de Conradi-Hünemann ou ChondroDysplasie Ponctuée liée à l'X de type 2 (CDPX2)
- Syndrome MEND (Male EBP disorder with Neurological Defects),
- Syndrome CHILD (Congenital Hemidysplasia with Ichthyosiform naevus and Limb Defects),
- Dysplasie squelettique létale type Greenberg (HEM/ Hydrops-Ectopic calcification-Moth eaten).

Les CDP partagent des caractéristiques phénotypiques communes incluant des caractéristiques cliniques (hypoplasie naso-maxillaire, petite taille) et des anomalies radiographiques (CDP des cartilages épiphysaires, du rachis, des voies aériennes, ...),

Une combinaison variable d'autres anomalies peut s'associer, en fonction du cadre syndromique spécifique, incluant des malformations congénitales (ophtalmologiques, vertébrales, cardiaques...), une atteinte dermatologique (ichtyose, hamartomes), de possibles complications (troubles respiratoires, instabilité et/ou sténose de la charnière crânio-vertébrale, scoliose...) et, pour certaines pathologies, un trouble du neurodéveloppement.

Certaines caractéristiques clinico-radiologiques permettent d'évoquer les différentes étiologies possibles.

La présence d'une hypoplasie des phalanges distales (brachytéléphalangie) est en faveur d'un groupe de causes spécifiques non génétiques (CDP secondaires à une exposition anténatale à des tératogènes comme la warfarine ou la phénytoïne, carence maternelle en vitamine K/hyperémèse gravidique au 1^{er} trimestre, maladie auto-immune maternelle) ou génétiques (troubles du métabolisme de la vitamine K ou, chez un garçon, **un déficit en arylsulfatase E**).

L'association, chez une fille, d'une CDP avec une anomalie réductionnelle asymétrique ou unilatérale des membres est très évocatrice d'une **anomalie de la biosynthèse du cholestérol**.

Plus en détail, le syndrome CDPX2 décrite chez la fille (généralement létal chez le garçon) associe CDP, rhizomélie, anomalies oculaires (cataracte, microphthalmie), ichtyose et érythrodermie congénitale caractérisée généralement par une amélioration progressive.

Une CDP chez une fille associée à une atteinte squelettique réductionnelle unilatérale avec un nævus ichtyosiforme homolatéral persistant oriente plutôt vers un syndrome CHILD.

Deux autres déficits de la biosynthèse du cholestérol s'associent à une CDP, en l'absence d'asymétrie corporelle.

- Le syndrome MEND est caractérisé par l'existence d'anomalies du développement multiples et un trouble du neurodéveloppement incluant entre autres des malformations cérébrales et squelettiques telles qu'une syndactylie II-III des orteils.

- La dysplasie squelettique de Greenberg est une affection létale dont les principales caractéristiques sont un *hydrops fetalis*, un nanisme micromélique très sévère et une désorganisation très prononcée de la calcification des os et des cartilages.

Dans le diagnostic différentiel des CDP, il faut prendre en considération d'autres étiologies possibles responsables de ponctuations épiphysaires, comme les anomalies chromosomiques,

d'autres maladies métaboliques (maladies peroxysomales ; maladies de surcharge lysosomale), l'exposition prénatale à l'alcool.

Dans ce PNDS, nous nous intéresserons plus spécifiquement aux démarches diagnostiques, à la prise en charge multidisciplinaire et la surveillance des CDP dues aux déficits de la biosynthèse du cholestérol et au déficit en arylsulfatase E, qui partagent plusieurs éléments en commun. Dans le cadre du diagnostic différentiel, nous allons proposer un **arbre décisionnel diagnostique** prenant en compte l'ensemble des autres étiologies rapportée de CDP.

La prise en charge globale du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire.

Le rôle du médecin traitant/généraliste est :

- d'assurer la confirmation du diagnostic par un centre de référence ou de compétences (en lien avec le réseau maladies osseuses constitutionnelles)
- d'assurer le suivi médical et, si besoin, ré-adresser le patient vers un centre de référence ou de compétences (en lien avec le réseau maladies osseuses constitutionnelles)
- de veiller à ce que le suivi soit réalisé par une équipe experte
- d'assurer la détection des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes

Pour se procurer des informations complémentaires, il est possible de consulter le site Orphanet (<https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/?lng=FR>)

1 Introduction

1.1 La chondrodysplasie ponctuée avec brachytéléphalangie de type I

La chondrodysplasie ponctuée liée à l'X de type 1 (CDPX1) est une maladie touchant le garçon. Elle est caractérisée par des anomalies squelettiques : phalanges distales courtes, hypoplasie nasomaxillaire, associées à des calcifications visibles sur les radiographies.

Des complications peuvent être associées telles qu'une atteinte respiratoire, une sténose trachéale, une instabilité de la colonne cervicale, des anomalies du canal rachidien.

A notre connaissance, il y a environ 140 cas atteints de CDPX1 rapportés dans la littérature.

1.1.1 Atteinte squelettique et croissance

L'atteinte squelettique dans la CDPX1 comprend :

- **Une CDP** observable sur les radiographies lors des premières semaines de la vie, régressant et disparaissant progressivement (généralement avant l'âge de 2 ans). La localisation des calcifications est habituellement multiple et symétrique siégeant le plus souvent aux chevilles (tarse), au niveau des épiphyses des os longs, des hanches, des épaules, des coudes, des vertèbres, des jonctions costochondrales et en région laryngo-trachéale et de l'os hyoïde. Les voies aériennes (le larynx, la trachée, les bronches) peuvent être le siège de calcifications dans 25% des cas à l'origine d'une possible sténose évolutive.
- **Une brachytéléphalangie** (brièveté des phalanges distales) des mains et des pieds est habituellement présente chez le nouveau-né. Elle persiste tout au long de la vie même si l'aspect peut être moins évident avec l'âge et dans la majorité des cas non remarquable. Une hypoplasie unguéale peut coexister. Les phalanges distales prennent un aspect radiologique caractéristique avec une forme triangulaire inversée avec des calcifications latérales possibles.
- Une hypoplasie nasomaxillaire caractérisée par l'os maxillaire peu développé et un nez court avec une base aplatie et une columelle courte, donnant un aspect de visage aplati avec un profil qui est plat ou concave (**faciès Binder**). Les ailes du nez sont en général préservées. Le septum nasal est anormalement court, l'épine nasale est habituellement absente et les orifices narinaux prennent une forme en demi-lune, en virgule ou un aspect triangulaire. La présence d'une fente palatine sous muqueuse est possible.
- **Une atteinte rachidienne inconstante** avec des complications principalement situées au niveau de la jonction crânio-vertébrale et du rachis cervical. Les anomalies vertébrales sont communes et incluent : **une instabilité atlanto-axiale, des disparités de calibre du canal vertébral** (sténose localisée ou élargissement) et/ ou **une scoliose**. L'hypoplasie et/ou une dysplasie des vertèbres est liée à un retard de l'ossification. **L'atteinte cervicale est la plus fréquente (19%) : sténose localisée ou instabilité atlanto-axiale**, nécessitant dans certains cas une prise en charge neurochirurgicale du fait de l'augmentation du risque de morbidité voire de mortalité (atteinte motrice avec syndrome pyramidal). Dans certains cas, la sténose cervicale est telle qu'elle peut être reconnue déjà en période anténatale. Dans ces formes sévères, la sténose cervicale combinée à la présence massive de calcifications trachéales peut entraîner des troubles respiratoires majeurs responsables d'une défaillance respiratoire à la naissance. Plus rarement, l'instabilité atlanto-axiale provoque une myélopathie progressive qui peut devenir symptomatique vers l'adolescence, une scoliose.
- Des contractures articulaires sont parfois rapportées à la naissance. Elles peuvent intéresser les petites et grosses articulations.

La croissance est habituellement normale à la naissance, mais il peut exister un retard de croissance intra utérin. Une **petite taille relative modérée** s'installe en période postnatale mais elle est inconstante à l'âge adulte.

1.1.2 Atteinte respiratoire

Un trouble respiratoire est rapporté dans un tiers des cas (dans les anciennes séries) mais est plus rarement constaté dans la pratique actuelle. Il existe principalement à la naissance sous forme d'apnées (centrales et/ou obstructives), de détresse respiratoire néonatale pouvant nécessiter un support ventilatoire, voire une trachéotomie. L'origine de cette atteinte est multifactorielle et un traitement chirurgical peut s'imposer. Il peut s'agir :

- d'une hypoplasie nasale sévère,
- de calcifications étendues de l'arbre trachéobronchique responsables de sténoses souvent complexes et étendues de la trachée et des bronches,
- d'une sténose choanale bilatérale,
- d'une atteinte de la moelle cervicale haute avec implication du bulbe.

L'atteinte trachéo-bronchique peut se manifester plus tardivement au cours des premiers mois de vie ou durant la petite enfance. Même si les calcifications observées au niveau de l'arbre trachéo-bronchique ont tendance à disparaître avec l'âge, un défaut de croissance du diamètre de la trachée et des bronches a été rapporté dans une étude radiologique où un patient atteint a été suivi jusqu'à l'âge de 18 ans. Une mortalité augmentée a été observée dans les formes sévères en rapport avec les complications respiratoires.

1.1.3 Atteinte ophtalmologique

Des anomalies ophtalmologiques ont été rapportées chez des patients ayant une forme de CDPX1 dont la cause n'était pas identifiée de façon constante (16%) : cataracte, atrophie du disque optique, hypoplasie du nerf optique, strabisme, ptosis.

1.1.4 Atteinte auditive

Une surdité de perception et/ou de conduction est rapportée dans 26% des cas. Il s'agit le plus souvent de surdité de transmission en rapport avec une fixation au niveau de la chaîne ossiculaire ou une otite séreuse intermittente. L'atteinte auditive peut être unilatérale. Cette surdité est le plus souvent diagnostiquée grâce au dépistage néonatal mais, d'une part, ce dernier peut néanmoins être mis en défaut (surtout s'il s'agit de surdité prédominante sur les fréquences graves) et, d'autre part, la surdité peut survenir de façon plus tardive. Le suivi auditif spécialisé doit donc être instauré même en l'absence d'anomalie du dépistage néonatal.

1.1.5 Atteinte cardiaque

Des malformations cardiaques ont été rapportées chez une minorité de patients : persistance du canal artériel, communication interventriculaire, communication interauriculaire, sténose de l'artère pulmonaire.

1.1.6 Atteinte neurodéveloppementale

Une hypotonie peut exister à la naissance. Le développement psychomoteur et l'efficacité intellectuelle sont le plus souvent normaux.

Un retard de développement est rapporté notamment dans le cadre de syndromes des gènes contigus causés par des délétions Xp22 incluant plusieurs gènes dont *ARSE*.

1.1.7 Atteinte urogénitale

Une atteinte urogénitale est rarement rapportée (moins de 10%) : hypospadias, hernie inguinale.

1.1.8 Difficultés alimentaires

Des difficultés alimentaires et un reflux gastro œsophagien de sévérité variable peuvent être parfois associés (10 %). Les difficultés alimentaires peuvent être majorées en cas de difficultés respiratoires entraînant des problèmes de suffocation à la prise des biberons.

1.1.9 Diagnostic moléculaire

La chondrodysplasie ponctuée avec brachytéléphalangie, dans sa forme génétique classique, est une maladie se transmettant sur le mode récessif lié au chromosome X. Elle est causée par des mutations ponctuelles, délétions d'un ou plusieurs exons ou délétion complète (1/5ème des cas) du gène *ARSE*. La confirmation du diagnostic repose sur le diagnostic moléculaire ; il n'existe pas de test diagnostique sur base biochimique. Les femmes conductrices de la maladie peuvent avoir une brachytéléphalangie ou sont asymptomatiques.

1.2 Le syndrome de Conradi-Hünemann

La chondrodysplasie de Conradi-Hünemann ou chondrodysplasie ponctuée liée à l'X de type II (CDPX2) se transmet sur le mode dominant lié à l'X avec une létalité chez le fœtus masculin. L'incidence est estimée à 1/400 000 naissances. Elle associe chez la fille une atteinte squelettique asymétrique (chondrodysplasie ponctuée avec raccourcissement asymétrique et rhizomélique des membres), une ichtyose et des manifestations ophtalmologiques. D'autres manifestations sont moins fréquentes : cardiaque, surdité neurosensorielle.

Cette maladie est à l'origine de limitations fonctionnelles dues à l'anisomélie et de complications rachidiennes avec notamment un risque de scoliose précoce et rapidement évolutive avec atteinte cardio-respiratoire secondaire.

1.2.1 Atteinte squelettique et croissance

La petite taille est la manifestation squelettique la plus fréquente. Elle varie de -1DS à -6DS en dessous de la moyenne.

L'atteinte craniofaciale est variable, caractérisée par la présence possible de particularités morphologiques incluant un front proéminent, une base de nez aplatie, un hypertélorisme, des fentes palpébrales orientées en bas et en dehors, un palais ogival, et rarement une asymétrie faciale.

L'atteinte squelettique comprend :

- **Un raccourcissement généralement asymétrique des membres** (notamment rhizomélique) chez 90 % des patientes.
- **Une chondrodysplasie ponctuée** constante et localisée habituellement aux épiphyses des os longs mais intéressant également les côtes, les scapulas, les clavicules, les vertèbres, le cartilage de la trachée. Elle peut être détectée en période prénatale par l'échographie ou durant l'enfance.
- **Une atteinte du rachis : la scoliose est fréquente et souvent malformative** (vertèbre en forme d'ailes de papillon, hémivertèbre). Elle apparaît durant l'enfance et l'adolescence et **peut être rapidement évolutive**. Lorsqu'elle est sévère, la scoliose peut compromettre la fonction respiratoire et la fonction cardiaque secondairement. **Une sténose de la moelle cervicale** avec possible présence de syringomyélie ainsi qu'une **instabilité C1-C2** ont été également rapportées. L'atrophie médullaire secondaire à une hypoplasie de l'atlas a été rapportée une fois.
- **Une dysplasie asymétrique de hanches** est fréquemment observée, notamment par hypoplasie du cotyle et des têtes fémorales. Des contractures articulaires et une dysplasie des patellas ont été également rapportées.

- **Des malformations des extrémités** : pieds bots, pieds talus valgus, **une brachydactylie, une polydactylie postaxiale des 4 membres (10%), et une syndactylie cutanée des orteils.**

1.2.2 Atteinte dermatologique

L'ichtyose congénitale du CDPX2 est quasi constante (95 % des patients) ; elle est de sévérité très variable et a une triple particularité :

- **son caractère blaschko-linéaire** : les lésions inflammatoires et squameuses dessinent des bandes linéaires étroites disposées sur un fond globalement érythémateux de l'ensemble du tégument.

- **son caractère transitoire.** Au fur et à mesure, l'éruption érythémateuse s'estompe au cours des premières semaines ou des premiers mois de vie. L'ichtyose va disparaître progressivement presque complètement en quelques mois faisant place à des séquelles souvent très discrètes de même topographie : seul un examen dermatologique minutieux permet d'objectiver des bandes étroites dyschromiques (hyper ou hypopigmentation) dépilées et légèrement atrophiques (atrophodermie folliculaire). Ces lésions sont souvent évidentes au niveau du cuir chevelu ou des sourcils où elles réalisent des plaques d'alopécie cicatricielle. Une dysplasie unguéale (fissures, atrophie) est également possible. Il n'y a en revanche pas d'anomalies dentaires.

- **un aspect histologique relativement spécifique**, pouvant justifier une biopsie cutanée quand l'atteinte extra cutanée caractéristique n'est pas au premier plan : l'examen histologique montre une hyperkératose, une acanthose et parakératose prédominant dans les ostiums folliculaires dilatés sous forme d'un bouchon corné, souvent calcifié, avec la présence de dépôts calciques dans la couche cornée.

1.2.3 Atteinte ophtalmologique

Des manifestations oculaires sont fréquentes : **cataracte dans 2/3 des cas**, le plus souvent précoce, unilatérale sectorielle mais des formes obturantes et bilatérales ont également été décrites. D'autres atteintes sont décrites : strabisme, nystagmus, microphthalmie, opacités cornéennes, glaucome, atrophie optique.

1.2.4 Atteinte auditive

Une surdité de perception a été rapportée **chez une minorité de patients** (10 %).

1.2.5 Atteinte neurologique

Habituellement, il n'y a pas de trouble du neurodéveloppement associé même si des difficultés scolaires ont parfois été rapportées. Des anomalies cérébrales ont rarement été rapportées (kystes arachnoïdiens de la fosse postérieure).

1.2.6 Atteinte rénale

Une dilatation pyélocalicielle a rarement été rapportée.

1.2.7 Diagnostic biochimique et moléculaire

La CDPX2 est causée par des variations pathogènes du **gène EBP** (environ 90 mutations ponctuelles différentes ont été rapportées dans la littérature).

L'analyse des stéroïdes dans le sang (ou à partir d'une culture de fibroblastes) peut montrer une augmentation de la concentration du 8-déhydrocholestérol (et du 8(9)-cholesténol). **L'analyse moléculaire** du gène *EBP* peut confirmer le diagnostic.

Le syndrome de Conradi-Hünemann se transmet sur le **mode dominant lié à l'X** avec une létalité chez le fœtus masculin.

Un cas fœtal de sexe masculin (mort en utéro) a été rapporté présentant une atteinte symétrique squelettique (CPD, rhizomélie, brachydactylie), cutanée (ichtyose) et ophtalmologique (cataracte).

Les rares patients masculins décrits ont un caryotype 47,XXY ou une mosaïque somatique avec une atteinte asymétrique.

Les patientes peuvent présenter une expression très variable de la maladie (certaines patientes peuvent présenter des signes très discrets) qui pourrait dépendre du degré d'inactivation de l'X dans les différents tissus.

1.3 Le syndrome MEND (Male EBP disorder with Neurologis Defects)

Le syndrome MEND est une pathologie se transmettant sur le mode **lié à l'X récessif**. **Elle touche donc le garçon** et est liée à des **variations pathogènes hypomorphes du gène EBP**. Une dizaine de cas ont été rapportés.

1.3.1 Caractéristiques squelettiques

L'atteinte squelettique comprend : une syndactylie membraneuse II-III des orteils, et moins fréquemment IV-V des doigts, une brachydactylie, une polydactylie postaxiale des quatre membres et une scoliose. Il n'y a pas d'asymétrie corporelle et la petite taille est inconstante.

Des particularités morphologiques faciales sont associées avec une fontanelle antérieure large, un hypertélorisme, des petites fentes palpébrales, une arête nasale proéminente, des pavillons auriculaires bas insérés, un micrognathisme, un palais creux, voire une fente palatine.

Une petite taille est parfois rapportée.

1.3.2 Atteinte cutané-phanérienne

L'atteinte cutanée est habituellement diffuse. Les manifestations dermatologiques sont diverses : une membrane collodionnée de couleur jaune, une ichtyose pouvant persister, des lésions hypopigmentées en patch. Contrairement à ce qui est décrit dans le CDPX2, l'atteinte cutanée rapportée chez les garçons atteints de MEND syndrome est inconstante, diffuse et non blaschkolinéaire et ne comporte pas d'atteinte phanérienne (ongles, poils et cheveux normaux) ; elle est décrite comme une ichtyose congénitale modérée avec un aspect jaune cirieux de la peau. L'aspect histologique n'est pas documenté.

1.3.3 Atteinte neurologique

L'atteinte neurologique inclut : un retard de développement psychomoteur modéré à sévère avec une déficience intellectuelle, une épilepsie (notamment tonico-clonique).

L'imagerie cérébrale permet d'identifier des malformations associées : hypoplasie/agénésie du corps calleux, hydrocéphalie, hypoplasie cérébelleuse, malformation de Dandy-Walker, anomalie de la gyration.

1.3.4 Atteinte ophtalmologique

Des manifestations ophtalmologiques sont rapportées : cataracte unilatérale ou bilatérale, microphthalmie, strabisme, nystagmus, ptosis, hypoplasie fovéolaire.

1.3.5 Atteinte cardiaque

Des malformations cardiaques sont décrites (CIA, CIV, Tétralogie de Fallot, anomalies valvulaires, hypoplasie de l'arche aortique) et peuvent conditionner le pronostic vital.

1.3.6 Atteinte urogénitale

L'atteinte urogénitale comprend : cryptorchidie, hypospadias. L'ectopie rénale a été rapportée une fois.

1.3.7 Diagnostic biochimique et moléculaire

L'analyse des stéroïdes dans le sang (ou à partir d'une culture de fibroblastes) peut montrer une augmentation de la concentration du 8-déhydrocholestérol (et du 8(9)-cholestérol) comme dans le syndrome de Conradi-Hünemann.

Chez le sujet masculin, l'analyse biochimique seule ne permet donc pas de faire la différence entre le syndrome de Conradi-Hünemann et le syndrome MEND (mais le tableau clinique permettra le diagnostic différentiel).

Les femmes hétérozygotes pour une variation pathogène hypomorphe du gène *EBP* sont habituellement asymptomatiques. Certaines femmes conductrices ont des signes cutanés mineurs : lésions hypopigmentées. A notre connaissance, il n'est pas rapporté de caractérisation biochimique chez les femmes conductrices.

1.3.8 Patients de sexe masculin porteurs de mutations du gène *EBP*

Concernant les patients de sexe masculin porteurs de mutations du gène *EBP*, il est donc important de différencier les deux situations suivantes :

- **la présence d'un variant pathogène du gène *EBP* en mosaïque somatique chez un garçon** (ou associée à un syndrome de Klinefelter) cause un **tableau de CDPX2**, généralement sans trouble du neurodéveloppement.
- **la présence d'un variant pathogène hypomorphe constitutionnel du gène *EBP* chez un garçon** cause le syndrome MEND, caractérisé par la présence d'un trouble du neurodéveloppement généralement sévère.

1.4 Le syndrome CHILD

Le syndrome CHILD est un acronyme anglais pour hémidysplasie congénitale, nævus ichtyosiforme et anomalie des membres. Il s'agit d'une **maladie dominante liée à l'X** (généralement létale in utero chez le garçon) caractérisée par un nævus ichtyosiforme généralement unilatéral souvent présent à la naissance ou apparaissant durant les premières semaines de vie, avec atteinte homolatérale d'un membre ou de l'hémicorps. A notre connaissance, environ 60 cas sont rapportés dans la littérature.

1.4.1 Caractéristiques squelettiques

L'atteinte homolatérale des membres est de sévérité variable allant de métacarpes et phalanges courts à l'absence totale d'un membre.

Une polydactylie et des syndactylies membraneuses ont rarement été rapportées.

Une scoliose malformative (agénésie/hypoplasie vertébrale, hémivertèbre) et des contractures articulaires ont également été observées.

La CDP est habituellement homolatérale et observable dans la petite enfance au niveau du bassin, des côtes, des vertèbres et des extrémités. Des calcifications ont parfois été rapportées au niveau de la selle turcique et du cartilage laryngé, nasal et thyroïdien.

1.4.2 Atteinte cutanéophanéarienne

Les lésions cutanées sont caractéristiques du syndrome CHILD avec des **nævi ichtyosiformes**, sous forme de **placard érythémato-squameux avec une démarcation nette sur la ligne médiane du corps**, présentant une affinité pour les plis cutanés (**ptychotropisme**) et épargnant habituellement le visage. Ces lésions blachko-linéaires sont plus ou moins larges, **classiquement unilatérales (hémicorporelles)**. Parfois, des lésions peuvent être présentes sur l'hémicorps controlatéral.

La lésion élémentaire est ichtyosiforme ou psoriasiforme, avec à la fois de l'érythème et une desquamation. La présence sur ces placards d'éléments verruqueux jaunâtres est particulièrement évocatrice (xanthome verruciforme).

Les lésions sont souvent présentes à la naissance ou dans les premières semaines de vie. **La plupart des lésions s'améliorent spontanément mais certaines peuvent persister. Par ailleurs, de nouvelles lésions cutanées peuvent se développer après la petite enfance.**

Une alopecie homolatérale du cuir chevelu est parfois observée. L'onychodystrophie (ongles en griffes) et une hyperkératose péri-unguéal sont fréquentes.

Une biopsie cutanée peut être utile dans certains cas : l'histologie montre des similarités avec un psoriasis, une hyperplasie épidermique avec une hyperkératose et une parakératose associée à un infiltrat inflammatoire surtout neutrophilique. Elle est peu spécifique. Par contre, les biopsies des lésions verruqueuses jaunes montrent une histologie de xanthome verruciforme très caractéristique, avec des histiocytes chargés en lipides dans le derme papillaire.

La présence d'histiocytes xanthomisés (contenant des vacuoles lipidiques) en faveur d'un xanthome verruciforme est un élément déterminant du diagnostic, qui permet d'éliminer les diagnostics différentiels : la chondrodysplasie ponctuée de type 2 (décrite dans ce PNDS) et l'incontinentia pigmenti, deux génodermatoses s'exprimant aussi sous formes de placards inflammatoires blaszko-linéaires.

1.4.3 Atteinte cardiaque (10-20%)

L'atteinte cardiaque inclut : CIA et CIV, hypoplasie cardiaque gauche.

1.4.4 Atteinte rénale

Une atteinte rénale est parfois rapportée incluant une hydronéphrose unilatérale et une agénésie rénale. La fréquence de cette atteinte est inconnue.

1.4.5 Atteinte cérébrale

Le développement intellectuel est souvent normal. Des difficultés cognitives légères ont parfois été rapportées. Les anomalies homolatérales du système nerveux central (<10%) incluent une hypoplasie cérébrale, une lissencéphalie de type II, un hémisphère cérébelleux dysplasique, des anomalies des paires crâniennes, une polymicrogyrie, une ventriculomégalie.

1.4.6 Atteinte auditive

Une surdité neurosensorielle a été rapportée mais son incidence est inconnue.

1.4.7 Atteinte pulmonaire

Une détresse respiratoire précoce a parfois été rapportée en lien avec un petit thorax responsable d'une hypoplasie pulmonaire.

1.4.8 Diagnostic biochimique et moléculaire

Le syndrome CHILD, lié à des variations pathogènes du gène *NSDHL*, se transmet sur le mode dominant lié à l'X (léthal chez le garçon in utero).

Une inactivation de l'X au sein des tissus peut probablement contribuer à la variabilité d'expression chez les femmes.

A notre connaissance, 2 cas masculins vivants sont rapportés et les auteurs font l'hypothèse d'une mutation postzygotique.

La confirmation diagnostique est généralement moléculaire.

Le profil des stérols est généralement normal dans le sang. L'analyse des stérols à partir d'une culture de lymphoblastes dans un milieu déplété en cholestérol peut montrer une augmentation des taux de 4-méthyl et 4,4diméthylsterols et carboxystérols.

1.4.9 Maladie allélique

Les variations pathogènes hypomorphes du gène *NSDHL* sont responsables d'une déficience intellectuelle syndromique liée à l'X récessive qui n'inclut pas de CDP (syndrome CK)

1.5 La dysplasie squelettique létale type Greenberg /HEM (Hydrops-Ectopic calcification-Moth eaten)

La dysplasie squelettique de Greenberg est une dysplasie osseuse rare, **létale in utero** (une dizaine de cas foetaux décrits jusqu'à présent).

Elle est caractérisée par un hygroma kystique, un hydramnios, un hydrops foetal, et une atteinte squelettique évocatrice : un nanisme micromélique avec un aspect radiologique caractéristique dit « mité » des os longs et du pelvis associé à une platyspondylie marquée, un défaut d'ossification notamment de la voûte crânienne, des possibles fractures des os longs, un thorax étroit avec des côtes courtes, des foyers anormaux d'ossification notamment des corps vertébraux, une ossification ectopique des épiphyses, du pelvis, des os carpiens et tarsiens, des côtes et du larynx. D'autres signes sont rapportés : une polydactylie postaxiale des mains ou des pieds, une absence de phalanges distales, des anomalies morphologiques faciales (arcades sourcilières proéminentes et arquées, une hypoplasie maxillaire avec nez court, pavillons auriculaires bas insérés), une hypoplasie pulmonaire, une hypoplasie de la moelle osseuse des os longs, une hématopoïèse extramédullaire (viscères de l'abdomen).

L'analyse histologique montre une désorganisation du cartilage et de l'os (anomalies des colonnes cartilagineuses, transition abrupte entre le cartilage et l'os, présence de tissu mésenchymateux entre le cartilage et l'os, calcifications ectopiques)

La dysplasie squelettique de type Greenberg se transmet sur le **mode autosomique récessif**.

Elle est due à des variations pathogènes du gène codant pour le récepteur de la lamine B (**gène *LBR***) touchant son domaine delta-14-réductase.

La confirmation du diagnostic est généralement sur base moléculaire.

Une étude du profil des stéroïdes, effectuée à partir d'une culture de fibroblastes dans un milieu déplété en cholestérol, peut montrer un taux élevé du cholesta-8(9),14-dien-3-bêta-ol et du cholesta-8(9),14,24-trien-3-bêta-ol, compatible avec un déficit de l'activité enzymatique 3-bêta-hydroxysterol delta(14)-réductase de *LBR*.

Pour mémoire, d'autres variations pathogènes alléliques du gène *LBR* peuvent causer :

- La présence d'une anomalie de Pelger-Huet (PHA), anomalie de la segmentation des noyaux des neutrophiles généralement sans aucune conséquence sur le plan clinique, qui peut être mise en évidence au frottis sanguin : l'hétérozygotie est associée à un défaut de la segmentation des noyaux des neutrophiles, l'homozygotie cause une absence de segmentation nucléaire (notamment les variations pathogènes du gène *LBR* affectant le domaine impliqué dans l'organisation de la structure chromatinienne).
- Une dysplasie spondylo-métaphysaire avec possible amélioration progressive de l'atteinte osseuse (Pelger-Huet Anomaly with mild Skeletal Anomalies/PHASK ; *LBR*-related regressive type of spondylometaphyseal dysplasia/*LBR*-R-SMD)

Récemment, il a été suggéré que la dysplasie de type Astley-Kendall et le Dappled diaphyseal dysplasia seraient des formes de chondrodysplasies apparentées à la dysplasie squelettique de Greenberg.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de **chondrodypalsie ponctuée par déficit de la biosynthèse du cholestérol et par déficit en arylsulfatase E**.

Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de **chondrodypalsie ponctuée par déficit de la biosynthèse du cholestérol et par déficit en arylsulfatase E**. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS 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).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) a été également réalisé.

Ce travail s'appuie sur de nombreuses publications internationales originales, des revues, des études cliniques et des recommandations déjà publiées. En l'absence de preuves dans la littérature (il existe en effet très peu d'études avec un haut niveau de preuves) permettant d'aboutir à des conclusions scientifiquement fondées, nous avons, dans certains cas, proposé d'adopter des attitudes consensuelles reposant sur l'expérience des membres experts du réseau des centres de référence et de compétences. De même, le suivi et le rythme de surveillance des patients ont été établis en fonction des avis d'experts.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Détecter la maladie
- Confirmer le diagnostic
- Assurer un bilan initial, identifier les comorbidités et en apprécier la sévérité
- Préciser la prise en charge thérapeutique : médicale, paramédicale et sociale
- Délivrer une information génétique à la famille et au patient

3.2 Professionnels impliqués dans le diagnostic et l'évaluation initiale (et modalités de coordination)

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge globale du patient sont, le plus souvent, coordonnés par un généticien clinicien ou un pédiatre d'un Centre de référence ou de compétences « Maladies Osseuses Constitutionnelles » ou « Anomalies du développement » (CLAD) en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant.

Ils reposent sur une coopération pluridisciplinaire avec l'intervention de plusieurs professionnels :

- Des médecins de plusieurs disciplines :
 - Généticien clinicien
 - Pédiatre
 - Médecin traitant
 - Médecin rééducateur
 - Orthopédiste
 - Neurochirurgien
 - Radiologue
 - Ophtalmologue
 - ORL
 - Dermatologue
 - Cardiologue
 - Pneumologue
 - Biologiste
- Au besoin :
 - En cas d'anomalie rénale et urologique: néphropédiatre, néphrologue, urologue, chirurgien viscéral
 - En cas d'anomalie neurologique : neuropédiatre, neurologue
 - En cas de découverte anténatale ou de grossesse interrompue : échographiste, obstétricien, foetopathologiste
 - En cas de trouble du comportement : pédopsychiatre, psychiatre
 - En cas d'atteinte respiratoire : pneumopédiatre, pneumologue.
- Des professionnels non médicaux :
 - Infirmier
 - Masseur-kinésithérapeute
 - Psychomotricien
 - Orthophoniste
 - Psychologue
 - Ergothérapeute
 - Educateur spécialisé
 - Assistant social.

3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

Les chondrodysplasies ponctuées peuvent être décelées dans la petite enfance et, probablement de plus en plus, pendant la grossesse lors des échographies fœtales du second et troisième trimestre, avec la mise en évidence de calcifications au voisinage des articulations et des régions cartilagineuses, ou d'un faciès « Binder » par hypoplasie du bourgeon maxillo-nasal. La localisation, l'évolution naturelle des calcifications ainsi que l'existence de signes clinico-radiologiques associés permettront d'orienter le diagnostic étiologique.

3.3.1 CDPX1

En période anténatale :

La majorité des patients atteints de CDPX1 est actuellement diagnostiquée en période anténatale. La coexistence variable d'une hypoplasie nasomaxillaire, de l'absence de l'épine nasale, d'une brachytéléphalangie, d'anomalies vertébrales (corps vertébraux petits, sténose du canal rachidien) chez un fœtus de sexe masculin orientent vers une chondrodysplasie ponctuée de type I.

Une nuque épaisse, un hydramnios, une hypoplasie thoracique, un raccourcissement des os longs, des anomalies rachidiennes peuvent être associés.

Le scanner osseux fœtal basse dose (à partir de 29-30 SA) et l'IRM fœtale peuvent être proposés, pour confirmer le diagnostic et rechercher des éléments pronostiques, notamment pour rechercher une complication (sténose du canal rachidien, compression de la moelle épinière, une déformation de la jonction rachidienne visible à l'IRM, importance des calcifications en région laryngo trachéale).

L'échographie et l'IRM peuvent apporter des éléments en faveur de l'hypoplasie nasomaxillaire avec un os nasal vertical, un angle nasofrontal augmenté, des narines étroites mais remplies de liquide (ce qui exclut l'arhinie dans le cadre du diagnostic différentiel).

En présence d'un tableau de CDP brachytéléphalangique, les diagnostics différentiels à évaluer sont les suivants: **maladie auto-immune maternelle** (un bilan biologique d'auto-immunité peut être réalisé chez la mère); **carence maternelle en vitamine K** (hyperemèse gravidique au 1^{er} trimestre, malabsorption) ; **exposition a tératogène** (consommation érolique marquée, exposition à warfarine ou phénytoïne).

Une CGH-array, effectuée à partir d'un prélèvement de liquide amniotique, exclura une délétion Xp22.3 pouvant inclure notamment le gène *NLGN4* (à proximité du gène *ARSE*) qui impacterait alors le pronostic intellectuel.

En période postnatale

Le diagnostic de CDPX1 est évoqué sur la base d'un faisceau d'arguments clinico-radiologiques avec une atteinte squelettique (phalanges distales courtes, hypoplasie nasomaxillaire et des calcifications visibles sur les radiographies).

En période néonatale, une détresse respiratoire, des apnées, une hypotonie, un retard de croissance de début anténatal et des difficultés alimentaires avec un reflux gastro œsophagien peuvent être observés.

3.3.2 Syndrome de Conradi-Hünemann / CDPX2

En période anténatale

Une quinzaine de descriptions de fœtus de sexe féminin atteints de syndrome de Conradi Hünemann est rapportée dans la littérature.

Les échographies anténatales peuvent faire évoquer le diagnostic au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre sur l'association, chez un fœtus de sexe féminin, de calcifications épiphysaires des os longs, un raccourcissement rhizomélique et asymétrique des membres avec, parfois, des os longs incurvés. D'autres signes échographiques peuvent être visualisés : nuque épaisse, anomalies vertébrales

(calcifications paravertébrales, déformation de la colonne vertébrale), métaphyses larges, côtes hypoplasiques avec un thorax étroit, os propres du nez hypoplasiques, pieds bots.

La réalisation du scanner osseux peut confirmer les ponctuations épiphysaires et les autres anomalies osseuses.

L'interrogatoire cherchera des antécédents familiaux de fausses couches précoces (létalité chez le garçon).

En cas d'interruption médicale de grossesse, l'autopsie fœtale peut montrer des signes associés : des particularités morphologiques faciales, une ichtyose (rapportée dès le 2^{ème} trimestre de grossesse), une microphthalmie et une cataracte. Les radiographies du squelette confirment l'atteinte squelettique.

Pour le diagnostic différentiel : voir 3.5.

En période postnatale

Le syndrome de Conradi Hünemann est évoqué, chez une fille, sur l'association de :

- une érythrodermie ichtyosiforme congénitale disparaissant au cours des premiers mois de vie, laissant place initialement à une ichtyose blaschko-linéaire et ensuite à des plaques atrophiques verticillées de même topographie
- une chondrodysplasie ponctuée des épiphyses des os longs et des vertèbres (disparaissant classiquement dans les premières années de la vie),
- un raccourcissement généralement asymétrique des membres,
- une scoliose le plus souvent malformative, des anomalies oculaires (cataracte, microphthalmie et/ou microcornée), et une atteinte cranio-faciale.

Les patientes présentent habituellement un développement psychomoteur normal et une petite taille.

3.3.3 Syndrome MEND

En période anténatale

Il existe peu de descriptions anténatales de syndrome MEND (symptomatologie anténatale rapportée dans 2 articles). Les 2 présentations anténatales relatent des malformations extrasquelettiques : rein unique, anomalie du corps calleux, CIV, anomalie de l'aorte, hydramnios. A notre connaissance, la chondrodysplasie ponctuée n'a pas été décrite, à ce jour, en période anténatale.

En période postnatale

Le syndrome MEND est un syndrome polymalformatif associant une atteinte squelettique avec syndactylie II-III des orteils, une petite taille post natale inconstante, des malformations cardiaques congénitales, des particularités morphologiques faciales (arête nasale proéminente, micorgnathisme, pavillons auriculaires bas insérés), une atteinte ophtalmologique avec principalement une cataracte, un retard de développement avec déficience intellectuelle, une épilepsie et des malformations cérébrales. La chondrodysplasie ponctuée est rarement rapportée. Le principal diagnostic différentiel est le syndrome de Smith-Lemli-Opitz.

3.3.4 Syndrome CHILD

En période anténatale

Il existe peu de descriptions fœtales de syndrome CHILD. La pathologie est habituellement létale chez le garçon. Une diminution des mouvements actifs fœtaux est parfois rapportée.

L'anomalie réductionnelle d'un membre incluant l'absence de doigts, l'hémidysplasie corporelle, et l'existence d'une malformation cardiaque congénitale peuvent être détectées par échographie fœtale.

En période postnatale

Le diagnostic du syndrome CHILD est habituel à la naissance ou durant les premières semaines de vie avec l'association, chez une fille, d'un nævus ichtyosiforme et d'une atteinte squelettique homolatérale de sévérité variable comprenant des CDP.

3.3.5 Dysplasie squelettique de Greenberg

En période anténatale

Les signes anténataux de la dysplasie squelettique de Greenberg sont précoces avec la découverte échographique d'une clarté nucale augmentée, un hygroma kystique, un hydrops fœtal, un retard de croissance intra utérin avec une micromélie sévère, un thorax étroit, une platyspondylie, une polydactylie post axiale fréquemment associée et un hydramnios.

L'autopsie fœtale et la réalisation du bilan radiologique permettent d'évoquer le diagnostic avec la coexistence de particularités morphologiques faciales, d'un aspect « mité » du pelvis et des os longs, de calcifications ectopiques, d'une hypominéralisation du crâne. L'examen histologique montre une moelle osseuse hypoplasique des os longs, une hématopoïèse extramédullaire et une désorganisation spécifique de l'os et du cartilage. La mise en évidence de variations pathogènes du gène *LBR* confirment le diagnostic.

En période postnatale

A notre connaissance, il n'existe pas de description de cas vivants atteints de dysplasie squelettique de Greenberg.

3.4 Confirmation du diagnostic étiologique

La confirmation du diagnostic étiologique d'une chondrodysplasie ponctuée par déficit de la biosynthèse en cholestérol repose sur deux approches complémentaires pouvant être réalisées de manière concomitante.

La première approche est biochimique et repose sur une étude des précurseurs du cholestérol ; cette approche est utilisée notamment pour les anomalies du gène *EBP* (*CDPX2*, *MEND*) ; elle est de réalisation complexe pour la dysplasie de Greenberg et le syndrome CHILD.

La deuxième approche est moléculaire et peut être réalisée en première intention.

Concernant la *CDPX1*, le diagnostic est confirmé uniquement par l'étude moléculaire.

Le diagnostic biochimique et moléculaire est détaillé pour chacune des pathologies au chapitre 1 et est reporté dans le **Tableau 1 (Annexe 4)**.

3.5 Diagnostics différentiels

3.5.1 **Arbre décisionnel et diagnostic différentiel des pathologies caractérisées par une chondrodysplasie ponctuée.**

Figure 1 (Annexe 3) : Orientation diagnostique devant une chondrodysplasie ponctuée

Tableau 2 (Annexe 4) : Diagnostic différentiel des pathologies caractérisées par une chondrodysplasie ponctuée

Tableau 3 (Annexe 4) : Focus sur le bilan étiologique prénatal, dans le cadre du diagnostic différentiel des CDP.

3.5.2 **CDPX1**

Syndrome de Keutel

Le syndrome de Keutel est une pathologie autosomique récessive rare (prévalence estimée à 1/1 000 000) en lien avec des variations pathogènes du gène *MGP*. Une quarantaine de cas ont été rapportés dans la littérature. Les principaux signes de la maladie sont des particularités morphologiques faciales avec une hypoplasie du tiers moyen du visage, une racine de nez

déprimée, des ailes du nez hypoplasiques, un rétrognathisme, des calcifications anormales du cartilage (du larynx et des voies respiratoires, des pavillons auriculaires, du nez, des côtes, des artères). Une brachytéléphalangie est décrite dans 75 % des cas et caractérisée par des phalanges distales courtes et larges du 1^{er} au 4^{ème} rayon (le 5^{ème} rayon étant préservé) avec des épiphyses ponctuées. D'autres signes peuvent être associés incluant une atteinte cardiaque (principalement une sténose artérielle pulmonaire mais également CIV, hypertrophie ventriculaire), une surdité neurosensorielle ou mixte, une déficience intellectuelle inconstante et d'intensité légère, une épilepsie, une petite taille et des difficultés respiratoires (dyspnée, toux, infections). Il existe une variabilité d'expression intrafamiliale.

Déficit héréditaire combiné en facteurs de la coagulation dépendants de la vitamine K

Il s'agit d'une pathologie autosomique récessive due à des variations pathogènes du gène *GGCX*. La prévalence n'est pas connue. La symptomatologie clinique associe des manifestations hémorragiques (peau, muqueuses, articulations, cerveau) pouvant débiter à la naissance, des anomalies osseuses visibles en période anténatale : épiphyses ponctuées, brachytéléphalangie, ostéoporose précoce, particularités faciales réalisant un phénotype Binder et, plus rarement, malformation cardiaque (persistance du canal artériel, défauts septaux). Les examens biochimiques mettent en évidence un déficit des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants. Le traitement repose principalement sur la supplémentation en vitamine K.

Embryopathie par déficit secondaire en vitamine K maternel

Le déficit en vitamine K maternel peut être secondaire à :

- Une carence d'apport : anorexie, hyperémèse gravidique
- Un défaut d'absorption : obstruction des voies biliaires, malabsorption (résection intestinale étendue, maladie cœliaque...), pancréatite chronique
- L'alcoolisme maternel (à l'origine d'un déficit en vitamine K)
- Une exposition aux anti-vitamines K (warfarine) ou à la phénytoïne (hydantoïne).

Le tableau clinico-radiologique est variable et associe principalement : une symptomatologie hémorragique chez le nouveau-né, un phénotype Binder (avec risque de détresse respiratoire à la naissance), une brachytéléphalangie, une chondrodysplasie ponctuée précoce (épiphyses ponctuées, rachis, mains, pieds, grosses articulations, cartilage laryngé). D'autres atteintes sont rapportées moins fréquemment : anomalies cérébrales (hétérotopie de la substance grise, dysplasie corticale, anomalie du corps calleux, kystes sous arachnoïdiens, malformation d'Arnold-Chiari), trouble du neurodéveloppement et épilepsie notamment en cas de malformation cérébrale, scoliose (hypoplasie des corps vertébraux, hémivertèbres, sténose du canal cervical, instabilité rachidienne atlanto-axiale), retard statural, microphthalmie, hernie diaphragmatique, anomalie de l'arbre urinaire.

En cas d'embryopathie due à un alcoolisme maternel le tableau clinique est celui d'un trouble du neurodéveloppement, microcéphalie, retard de croissance staturale, particularités faciales avec parfois une hypoplasie maxillaire et nasale, une malformation cardiaque et une fente palatine. Sur le plan squelettique, il peut être associé une brachytéléphalangie, une chondrodysplasie ponctuée principalement observée aux talons et aux genoux.

En cas d'embryopathie à la phénytoïne, il a été rapporté quelques cas associant : chondrodysplasie ponctuée présente à la naissance (vertèbres, épiphyses des humérus et des fémurs, carpes, métacarpes, tarses, métatarses, phalanges), rhizomélie, particularités faciales avec parfois un phénotype Binder, retard de croissance, fente palatine, malformation cardiaque, malformation urogénitale et difficultés intellectuelles inconstantes.

En cas d'intoxication aux anti-vitamine K, le tableau clinico-radiologique est celui d'une particularité morphologique cranio-faciales avec notamment une hypoplasie nasale et maxillaire (phénotype Binder) associée à des anomalies squelettiques : brachydactylie avec hypoplasie unguéale, chondrodysplasie ponctuée avec des épiphyses ponctuées et calcifications vertébrales, scoliose,

fente palatine, anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie, déficit intellectuel, spasticité, hypotonie) ou oculaires (microphthalmie, cataracte, atrophie optique).

Maladies auto-immunes maternelles

Certaines maladies auto-immunes maternelles telles que le lupus érythémateux disséminé, la connectivite mixte / syndrome SHARP prédisposent aux chondrodysplasies ponctuées. Un cas avec chondrodysplasie ponctué et syndrome de Sjögren maternel a été rapporté.

Dans le cas du lupus érythémateux disséminé maternel, le tableau clinico-radiologique de l'enfant associe : des particularités morphologiques faciales avec notamment une hypoplasie nasale et maxillaire, une atteinte squelettique : os longs courts, brachydactylie, brachytéléphalangie, chondrodysplasie ponctuée (épiphyses des os longs, vertèbres, sacrum, mains, pieds, grosses articulations, trachée, larynx), scoliose, fente des corps vertébraux, défaut d'ossification de la voûte crânienne et des corps vertébraux. Un lupus néonatal peut coexister chez l'enfant en période néonatale (1 à 2%). Un retard de développement est parfois rapporté.

Dans le cas de la connectivite mixte maternelle, le tableau clinico-radiologique de l'enfant associe : des particularités morphologiques faciales avec notamment une hypoplasie nasale et maxillaire, une atteinte squelettique : os longs courts, brachydactylie, brachytéléphalangie, chondrodysplasie ponctuée (épiphyses des os longs, corps vertébraux, hanches, sacrum, phalanges, métacarpes, tarse), scoliose, fentes vertébrales, platyspondylie et hypoplasie odontoïde rapportées une fois, rhizomélie. Le développement psychomoteur est habituellement normal.

3.5.3 Syndrome de Conradi-Hünemann

Les principaux diagnostics différentiels sont :

- **Le syndrome CHILD**
- **Les maladies peroxysomales** : syndrome de Zellweger, chondrodysplasies ponctuées rhizoméliques de type 1,2,3 et 5

3.5.4 Syndrome MEND

Syndrome Smith-Lemli-Opitz (SLOS)

Les principaux signes de ce syndrome sont : des particularités morphologiques faciales, une syndactylie II-III des orteils, une déficience intellectuelle avec microcéphalie, des troubles du spectre autistique, une épilepsie, des malformations cérébrales (dilatation ventriculaire, anomalie du corps calleux, malformation de Dandy-Walker, rarement holoprosencéphalie), un retard de croissance intra-utérin et un retard de croissance staturale post-natal, une polydactylie post-axiale pouvant concerner les 4 membres, des malformations cardiaques (communication auriculo-ventriculaire, anomalie du retour veineux pulmonaire, sténose pulmonaire), une atteinte des organes génitaux externes masculins (hypospadias, cryptorchidie, anomalie de la différenciation sexuelle), des malformations rénales, une fente palatine, une atteinte ophtalmologique (cataracte dans 20 % des cas, ptosis, strabisme, atrophie optique, hypoplasie du nerf optique), une photosensibilité. Il s'agit d'une pathologie de transmission autosomique récessive en lien avec des variations pathogènes du gène *DHCR7*. Le diagnostic biochimique repose sur la mise en évidence d'une élévation de la concentration du 7-déhydrocholestérol évaluable dans le sang et dans différents tissus, notamment la culture de fibroblastes et la culture d'amniocytes. La chondrodysplasie ponctuée ne fait pas partie du phénotype classique de cette pathologie.

Autres déficits de la biosynthèse du cholestérol « SLOS-like » (lathostérolase, déficit en squalène synthase)

Il s'agit de pathologies ressemblant au syndrome de Smith-Lemli-Opitz, de transmission autosomique récessive. La chondrodysplasie ponctuée n'est pas décrite dans ces pathologies.

Le déficit en Squalène synthase est responsable d'un syndrome dysmorphique, d'un retard de développement profond avec épilepsie généralisée précoce, de malformations du système

nerveux central et parfois d'autres malformations (anomalie des nerfs optiques, malformation cardiaque, cryptorchidie, syndactylie II-III des orteils), d'une photosensibilité. Le diagnostic biochimique repose sur une augmentation de la concentration en Farnesol plasmatique et de métabolites urinaires dérivés du Farnesol. La mise en évidence de variations pathogènes du gène *FDFT1* confirme le diagnostic.

La lathostérolose est une erreur innée du métabolisme du cholestérol due à un déficit en 3-bêta-hydroxystéroïde-delta-5-désaturase. Ce syndrome s'accompagne de diverses malformations (particularités morphologiques faciales, microcéphalie sévère, hexadactylie post-axiale, syndactylie II-III des orteils), d'une déficience intellectuelle, d'une atteinte ophtalmologique (cataracte) et d'un dysfonctionnement hépatique. Le diagnostic biochimique consiste en la mise en évidence d'un taux élevé de lathostérol dans le plasma. L'étude de la biosynthèse du cholestérol sur des fibroblastes en culture permet de montrer le déficit en activité enzymatique de la 3-bêta-hydroxystéroïde-delta-5-désaturase. La mise en évidence de variations pathogènes du gène *SC5D* confirme le diagnostic.

3.5.5 Syndrome CHILD

Les principaux diagnostics différentiels du syndrome CHILD sont :

- **Le syndrome de Conradi-Hünemann.**
- **Des pathologies caractérisées par des atteintes cutanées en mosaïques :** l'Incontinentia Pigmenti et le syndrome de Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome. Il n'y a pas de chondrodysplasie ponctuelle dans ces pathologies.

3.5.6 Autres pathologies avec chondrodysplasies ponctuelles

- **Maladies peroxysomales :**

Le syndrome de Zellweger : la chondrodysplasie ponctuelle est habituellement localisée au niveau des patellas et des os longs. Il n'y a pas d'asymétrie corporelle ni de brachytéléphalangie. Le tableau clinique associe chez le nouveau-né : une hypotonie majeure, une microcéphalie, des difficultés alimentaires, des particularités morphologiques faciales, des malformations cérébrales (polymicrogyrie), une épilepsie, d'autres atteintes organiques (kystes rénaux, atteinte hépatique). Une surdité de perception et des manifestations ophtalmologiques peuvent être associées (cataracte, glaucome, atrophie du nerf optique, dystrophie rétinienne). Ce syndrome s'accompagne d'une déficience intellectuelle. La confirmation du diagnostic est réalisée sur base biochimique et moléculaire. Il s'agit d'une pathologie autosomique récessive caractérisée par une hétérogénéité génétique (*PEX1* étant le gène le plus fréquemment impliqué).

Les chondrodysplasies ponctuelles rhizoméliques de type 1, 2, 3 et 5 : Il s'agit de pathologies autosomiques récessives qui ont pour caractéristique commune : un raccourcissement rhizomélique symétrique des membres prédominant aux membres supérieurs, des calcifications ponctuelles généralisées, des contractures articulaires, des difficultés respiratoires et alimentaires à la naissance, une petite taille post-natale avec une atteinte vertébrale (fente des corps vertébraux), une atteinte ophtalmologique (cataracte précoce), une déficience intellectuelle profonde et une épilepsie. Ce groupe de maladies est causé par une altération généralisée de la fonction des peroxysomes. Le mode d'hérédité est autosomique récessif. La confirmation diagnostique se fait sur bases biochimiques et moléculaire (plusieurs gènes sont impliqués : *PEX7* pour le type 1, *GNPAT* pour le type 2, *AGPS* pour le type 3, *PEX5* pour le type 5).

- **Maladies lysosomales**

La chondrodysplasie ponctuelle a été rapportée dans plusieurs maladies de surcharge lysosomale (Mucopolysaccharidose II, Mucopolysaccharidose III, GM1 Gangliosidose, Galactosialidose, Maladie de surcharge en acide sialique). Le reste du tableau clinique (notamment la présence de signes de surcharge au niveau viscéral, la possible présence de dysostose multiple) permet généralement d'évoquer ce groupe de pathologies.

- **Anomalies chromosomiques**

Des épiphyses ponctuées ont rarement été rapportées chez des patients atteints d'anomalie chromosomique : notamment la trisomie 21, la trisomie 18 et la monosomie X

- **Chondrodysplasie ponctuée tibio-métacarpienne et dysplasie de Pacman**

Ces pathologies ont rarement été rapportées et n'ont pas de base génétique connue à ce jour.

3.6 Evaluation de la sévérité / Extension de la maladie / Recherche de comorbidités / Evaluation du pronostic

Un bilan initial doit être effectué pour rechercher les manifestations de la maladie et les complications associées. Il constitue le point de départ du suivi qui doit être mis en place. Le pronostic est différent selon la pathologie et repose notamment sur l'existence de complications associées.

Le bilan initial doit ainsi comporter un examen clinique complet mais également centré sur les organes cibles des atteintes multi-systémiques (**Tableau 4 - Annexe 4**).

Au moment du diagnostic, le médecin coordinateur de la prise en charge globale du patient rédige :

- **Un protocole de soins**
- **Un dossier MDPH, si cela est justifié.**

L'accompagnement d'un(e) assistant(e) social(e) est souhaitable pour aider les familles dans les démarches de prise en charge sociale.

Les coordonnées d'associations de patients (par ex. « Association des Personnes de Petite Taille » ou Association « Un défi de taille »).

3.7 Recherche de contre-indications au traitement

Concernant le syndrome CHILD, en cas de traitement local par statine, il n'y a, a priori, pas de contre-indication spécifique. La mise en place du traitement doit être initiée par un dermatologue faisant partie d'une équipe pluridisciplinaire d'un centre dédié à la prise en charge des maladies rares.

3.8 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée.

Dans le cas où le prescripteur est d'une autre spécialité, il est fortement recommandé que l'annonce du diagnostic soit réalisée en binôme, par le prescripteur de l'analyse génétique et un médecin généticien.

Dans le cas contraire, il est recommandé de programmer rapidement une consultation de génétique.

La présence d'une psychologue est fortement recommandée.

L'annonce du diagnostic prénatal comprend :

- L'explication des principales caractéristiques de la maladie
- Les possibilités de prise en charge et de suivi
- La possibilité de prendre un avis complémentaire du(des) médecin(s) spécialiste(s) qui serait(aient) amené(s) à prendre en charge le patient en postnatal
- Le mode de transmission et le conseil génétique
- L'information sur l'éventuelle interruption médicale de grossesse, si cela est indiqué, après discussion avec la commission du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal – CPDPN

- L'information sur l'existence d'associations de patients est donnée à la famille en fonction de la situation et de leur demande.

L'annonce du diagnostic en postnatal comprend :

- L'explication des principales caractéristiques de la pathologie
- Le mode de transmission et le conseil génétique
- La planification de la prise en charge et de suivi
- Le dépistage des complications éventuelles
- Faire un point sur le plan social : protocole de soin pour la prise en charge en ALD au 100% et démarches auprès de la MDPH
- L'information sur l'existence d'associations de patients est donnée à la famille en fonction de la situation.

L'organisation d'une consultation quelques semaines après le diagnostic peut s'avérer très utile pour reprendre avec la famille les informations de la première consultation, souvent difficiles à assimiler compte tenu du choc de l'annonce, ainsi que pour leur présenter l'équipe pluridisciplinaire de suivi, dont l'assistante sociale. Chaque étape du développement ou chaque phase difficile nécessite un accompagnement. Il s'agit d'un processus continu. L'accompagnement des parents et des soignants de proximité par l'équipe pluridisciplinaire est indispensable. L'association des patients et la mise en lien avec d'autres familles peuvent jouer un rôle important dans cet accompagnement.

Un soutien psychologique pourra être proposé aux parents et à la fratrie.

Un courrier est adressé aux correspondants qui prennent en charge l'enfant pour rapporter les différents points discutés avec les parents.

Si l'annonce du diagnostic n'a pas été réalisée par un généticien, il est fortement recommandé de réaliser une consultation de génétique (cf. chapitre 3.9 conseil génétique).

3.9 Conseil génétique

La consultation de conseil génétique est indispensable, mais pas obligatoirement au moment de l'annonce diagnostique. Elle est à proposer rapidement si une grossesse est en cours ou en cas de projet de grossesse.

La consultation de génétique reprend :

- La confirmation du diagnostic
- La description de la pathologie
- Le mécanisme de transmission
- L'évaluation du risque pour la descendance d'un couple
- L'information à la parentèle
- Les moyens de surveillance lors d'une grossesse (diagnostic prénatal par surveillance échographique et analyse moléculaire lorsque l'anomalie moléculaire est identifiée ; diagnostic de sexe fœtal, si indiqué)
- La possibilité d'une interruption médicale de grossesse, en fonction de la demande du couple et de l'avis du CPDPN
- Le principe du diagnostic préimplantatoire

3.9.1 CDPX1

Cette pathologie se transmet sur le mode récessif lié au chromosome X. Elle est causée par des variations pathogènes du gène *ARSE* qui surviennent de novo ou sont transmises par une femme conductrice.

Un conseil génétique doit être proposé aux femmes de la famille potentiellement conductrices.

Les femmes conductrices de la maladie sont asymptomatiques et, à chaque conception, elles ont un risque de transmission de 50 % à leur descendance : la pathologie s'exprime uniquement chez les garçons.

En cas de demande de diagnostic prénatal, le dossier devra être impérativement discuté au sein du CPDPN, du fait de la grande variabilité phénotypique inter et intrafamiliale. Si l'indication est acceptée par le CPDPN, un diagnostic de sexe fœtal peut être proposé à une femme conductrice enceinte ; en cas de sexe fœtal masculin, un diagnostic prénatal moléculaire pourra être réalisé.

En cas de mutation de novo, un diagnostic prénatal moléculaire est également possible si le couple le souhaite, sur la base du risque faible de mosaïcisme germlinal.

Une surveillance échographique fœtale par un échographiste référent est indiquée en l'absence de diagnostic moléculaire réalisé ou en cas de confirmation d'un fœtus atteint et de poursuite de la grossesse.

Le diagnostic pré-implantatoire peut être discuté pour les femmes conductrices.

3.9.2 Syndrome de Conradi-Hünemann / CDPX2

Le syndrome de Conradi-Hünemann se transmet sur le mode dominant lié à l'X avec une létalité chez le fœtus masculin.

Plus que 95 % des patients sont de sexe féminin avec une expression très variable de la maladie qui pourrait dépendre du degré d'inactivation de l'X dans les différents tissus.

Les rares patients masculins ont un caryotype 47,XXY ou une mosaïque somatique avec une atteinte asymétrique.

Les variations pathogènes surviennent de novo ou sont transmises par une femme porteuse, qui aura un risque de transmission à la descendance de 50 %, à chaque conception. En cas de transmission à un fœtus de sexe masculin, une létalité in utero est attendue dans la très grande majorité des cas.

En cas de demande de diagnostic prénatal, le dossier devra être discuté au sein du CPDPN, du fait de la variabilité phénotypique inter et intrafamiliale.

Si l'indication est acceptée par le CPDPN, un diagnostic de sexe fœtal pourra être proposé, complété par un diagnostic prénatal moléculaire en cas de fœtus de sexe féminin; un dosage des stéroïdes sur liquide amniotique pourra être aussi réalisé de manière couplée à l'analyse moléculaire. En cas de fœtus de sexe masculin, le conseil génétique est rassurant dans la grande majorité des cas, en raison de la létalité in utero en cas de transmission. Une surveillance échographique pourra confirmer l'absence d'anomalie.

En cas de mutation de novo, un diagnostic prénatal moléculaire est également possible si le couple parental le souhaite, sur la base du risque faible de mosaïcisme germlinal.

Un suivi échographique fœtal par un échographiste référent est proposé en l'absence de diagnostic moléculaire réalisé ou en cas de confirmation d'un fœtus atteint et de poursuite de la grossesse.

Le diagnostic pré-implantatoire peut être discuté pour les femmes porteuses.

3.9.3 Syndrome MEND

Le syndrome MEND est une pathologie se transmettant sur le mode lié à l'X récessif. Elle touche donc le garçon et est liée à des variations pathogènes hypomorphe du gène *EBP*.

Les variations pathogènes surviennent de novo ou sont transmises par une femme conductrice.

Un conseil génétique doit être proposé aux femmes de la famille potentiellement conductrices.

Les femmes hétérozygotes porteuse d'une variation pathogène hypomorphe du gène *EBP* sont habituellement asymptomatiques (ou paucisymptomatiques avec la présence de lésions cutanées mineures). Elles ont un risque de transmission à leur descendance de 50 %, à chaque conception : à ce jour, une expression complète de la maladie a été rapportée uniquement chez des garçons.

Une demande de diagnostic prénatal sera discutée au sein du CPDPN. Un diagnostic de sexe fœtal peut être proposé à une femme conductrice enceinte. En cas de sexe fœtal masculin, un diagnostic prénatal moléculaire sera proposé ; un dosage des stéroïdes sur liquide amniotique pourra être aussi réalisé de manière couplée à l'analyse moléculaire.

En cas de mutation de novo, un diagnostic prénatal est également possible si le couple parental le souhaite, sur la base du risque faible de mosaïcisme germlinal.

Une surveillance échographique fœtale par un échographiste référent est indiquée en l'absence de diagnostic moléculaire réalisé ou en cas de confirmation d'un fœtus atteint et de poursuite de la grossesse.

Le diagnostic pré-implantatoire peut être proposé pour les femmes conductrices.

3.9.4 Syndrome CHILD

Le syndrome CHILD se transmet sur le mode dominant lié à l'X (létal chez le garçon in utero avec fausses couches précoces). Il est causé par des variations pathogènes du gène *NSDHL*. Une inactivation de l'X au sein des tissus peut probablement contribuer à la variabilité d'expression chez les femmes.

Les variations pathogènes surviennent de novo ou sont transmises par une femme atteinte, qui aura, à chaque conception, un risque de transmission à sa descendance de 50 %. En cas de transmission à un fœtus de sexe masculin, une létalité in utero est attendue dans la très grande majorité des cas.

En cas de demande de diagnostic prénatal, le dossier devra être discuté au sein du CPDPN, du fait de la variabilité phénotypique inter et intrafamiliale.

Si l'indication est acceptée par le CPDPN, un diagnostic de sexe fœtal pourra être proposé, complété par un diagnostic prénatal moléculaire en cas de fœtus de sexe féminin.

En cas de fœtus de sexe masculin, le conseil génétique est rassurant dans la grande majorité des cas, en raison de la létalité in utero en cas de transmission.

En cas de mutation de novo, un diagnostic prénatal est également possible si le couple parental le souhaite, sur la base du risque faible de mosaïcisme germlinal.

Un suivi échographique fœtal par un échographiste référent est proposé en l'absence de diagnostic moléculaire réalisé ou en cas de confirmation d'un fœtus atteint et de poursuite de la grossesse.

Le diagnostic pré-implantatoire peut être discuté pour les femmes porteuses.

3.9.5 Dysplasie squelettique de type Greenberg

La dysplasie squelettique de type Greenberg se transmet sur le mode autosomique récessif. Elle est due à des variations pathogènes du gène codant pour le récepteur de la lamine B (gène *LBR*) touchant son domaine delta 14 réductase. Les signes échographiques fœtaux sont habituellement précoces et sévères et la confirmation du diagnostic par analyse moléculaire (+/- analyse biochimique) est réalisée après mort fœtale in utero ou interruption médicale de grossesse.

Le risque de récurrence pour un couple ayant eu un fœtus atteint de cette pathologie est de 25% à chaque grossesse.

Un conseil génétique doit être proposé aux apparentés du couple en cas de consanguinité dans la famille (pour les personnes en couple avec un apparenté).

Lorsque l'anomalie génétique a été identifiée chez le cas index, un diagnostic prénatal moléculaire est possible pour les couples d'hétérozygotes ; la précocité des signes d'appel échographique fera discuter aussi la possibilité d'une surveillance échographique de référence sans diagnostic prénatal moléculaire.

Le diagnostic pré-implantatoire peut être proposé pour les couples d'hétérozygotes.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Dépister et prendre en charge les complications médicales
- Dépister et prendre en charge les comorbidités potentiellement associées
- Assurer et coordonner une prise en charge précoce et spécialisée, médicale et paramédicale
- Assurer une éducation thérapeutique
- Assurer un accompagnement global du patient et de sa famille.

4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

La prise en charge est multidisciplinaire, coordonnée par le médecin spécialiste ou traitant, en concertation avec le centre de référence et/ou le centre de compétences.

- Généticiens
- Pédiatres et néonatalogues
- Médecins généralistes
- Médecins urgentistes et réanimateurs confrontés à une complication
- Médecins rééducateurs fonctionnels
- Chirurgiens orthopédistes
- Neurochirurgiens
- ORL
- Ophtalmologistes
- Dermatologues
- Neurologues
- Cardiologues
- Médecins spécialistes confrontés à un symptôme associé (pneumologues, radiologues, néphrologues, gynécologue-obstétricien, foetopahtologiste etc.)
- Kinésithérapeutes
- Psychomotriciens
- Orthophonistes
- Ergothérapeutes
- Psychologues
- Assistants sociaux

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

La coordination globale du suivi est généralement assurée, pendant l'enfance et à l'âge adulte, par **l'équipe pluridisciplinaire d'un Centre de référence ou de compétences Maladies Rares « Maladies Osseuses Constitutionnelles » ou « Anomalies du Développement »**, en lien avec le médecin traitant et les médecins d'autres spécialités impliquées. Le suivi pluridisciplinaire des patients atteints de chondrodysplasie ponctuée inclut de nombreux professionnels médicaux et non médicaux (se référer au chapitre 3.2). En pédiatrie, le généticien ou le pédiatre du Centre Maladies Rares ont un rôle clé dans la coordination des différentes prises en charge. À l'âge adulte, le généticien du Centre Maladies Rares assure cette coordination. L'accompagnement d'un(e) assistant(e) social(e) est souhaitable pour aider les familles à bénéficier d'une prise en charge sociale adaptée.

4.3.1 Prise en charge symptomatique

4.3.1.1 CDPX1

4.3.1.1.1 Prise en charge orthopédique / neurochirurgicale

Il n'y a pas de prise en charge orthopédique spécifique des extrémités car la brachytéléphalangie n'a pas de conséquence fonctionnelle.

Il est conseillé chez tous les nourrissons ayant eu ce diagnostic de réaliser un bilan lors des 3 premiers mois de vie avec des **radiographies** du rachis face et profil et une **IRM médullaire et cervicale**.

En cas d'atteinte rachidienne, un traitement conservateur est conseillé.

Une indication opératoire existe en cas de sténose ou instabilité significatives responsables de manifestations cliniques et en cas d'anomalies de signal à l'IRM médullaire liées à la sténose. Une chirurgie de décompression de la charnière crânio-vertébrale avec ou sans fusion, ou des anomalies cervicales du rachis sub-axial, peut être nécessaire en cas de sténose significative, pour restaurer les fonctions motrices ou stabiliser une éventuelle dégradation respiratoire. Le risque de mortalité/morbidité liée à la chirurgie est élevé.

La chirurgie va dépendre du site de sténose. **En cas d'atteinte de la jonction crânio-vertébrale**, la chirurgie préconisée est la décompression postérieure associée à une stabilisation par fusion occipito-cervicale postérieure, qui peut être associée à la mise en place d'un halo externe. Ce type de chirurgie est effectué sous monitoring des potentiels évoqués moteurs et sensitifs. Le halo externe peut généralement être enlevé après 12 semaines d'immobilisation et remplacé par une minerve cervico-thoracique pendant encore 3 à 6 mois. **En cas d'atteinte cervicale sub-axiale** une décompression postérieure ou bien, dans certains cas, une décompression antérieure et une fusion peuvent être nécessaires. Le nombre de cas chirurgicaux rapportés en littérature reste faible avec principalement des « case reports ».

L'âge de la chirurgie dans les séries chirurgicales va de 2 mois à 16 ans. Il faut signaler qu'il existe souvent une nécessité d'une seconde chirurgie (1/3 des cas).

La chirurgie permet une stabilisation voire un certain degré d'amélioration de la fonction motrice mais ne permet pas forcément l'amélioration du statut respiratoire.

Un suivi à long terme est indispensable pour surveiller l'absence de déformations secondaires lors de la croissance de l'enfant.

Des contractions articulaires existantes à la naissance peuvent nécessiter l'emploi d'atelles, d'orthèses et une prise en charge en kinésithérapie et en médecine physique et réadaptation visant à assouplir les articulations atteintes.

En cas de prise en charge chirurgicale, il faut se référer à la prise en charge péri-opératoire (cf. 4.3.1.1.8).

4.3.1.1.2 Prise en charge du retard de croissance

Il est recommandé de surveiller la croissance chez l'enfant de façon rapprochée jusqu'à la taille finale (tous les mois jusqu'à l'âge de 6 mois, tous les 3 mois jusqu'à l'âge de 2 ans, tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 3 ans, puis tous les ans).

En cas de cassure de la courbe de croissance staturale, le patient pourra être orienté en endocrinopédiatrie pour un avis systématique.

4.3.1.1.3 Prise en charge ORL et respiratoire

La présence d'une gêne respiratoire impose de **rechercher des calcifications étendues au niveau de l'os hyoïde, des cartilages laryngés et de l'arbre trachéo-bronchique**. Outre les **radiographies** standard (radiographie du cou de face et profil, radiographie thoracique), la réalisation d'un **scanner des voies respiratoires** est fortement conseillée, qui permettra d'évaluer les différents diamètres laryngé, trachéal et bronchique. Une **endoscopie des voies aériennes**

sous anesthésie générale sera proposée dans un but diagnostique et parfois thérapeutique. En effet, un cas de dilatation par voie endoscopique d'une sténose trachéale est décrit dans la littérature avec une évolution favorable sur un suivi prolongé de 9 ans.

Certains patients peuvent nécessiter une trachéotomie, mais parmi les cas rapportés dans la littérature, aucun n'a pu être décanulé lors du suivi jusqu'à l'âge de 8 ans.

Des chirurgies d'élargissement trachéal peuvent être aussi discutées mais leur résultat peut être limité par le caractère étendu de la sténose trachéale et la sévérité des calcifications au niveau des cartilages des anneaux trachéaux.

En cas de sténose trachéale, il ressort donc que c'est le traitement endoscopique par dilatation qui est à proposer en première intention, éventuellement associé à une ventilation non invasive pendant le sommeil. En cas d'échec de ces traitements, une chirurgie d'élargissement trachéo-bronchique, voire une trachéotomie, peuvent être discutées mais dont la morbi-mortalité est importante.

L'hypoplasie nasale sévère peut participer aux difficultés respiratoires lorsqu'elle s'accompagne d'une étroitesse et d'un encombrement muqueux persistant des fosses nasales, en particulier dans la période néonatale. Cette gêne sera d'autant plus importante pendant les 2 ou 3 premiers mois de vie où la respiration est exclusivement nasale. Au-delà de cette période, le nourrisson devient capable de respirer par la bouche ce qui limitera le retentissement de l'obstruction nasale. Il est donc souhaitable d'optimiser la perméabilité des fosses nasales par l'intermédiaire de lavages des fosses nasales au sérum physiologique pluriquotidiens (avec prudence pour ne pas entraîner d'inflammation des muqueuses avec des lavages itératifs) associées si besoin à des corticoïdes locaux. Le mouche-bébé est proscrit.

Si l'hypoplasie nasale s'accompagne d'**autres malformations des fosses nasales et en particulier d'une atrésie choanale** (comme cela a été décrit dans un cas dans la littérature), une prise en charge chirurgicale de l'atrésie choanale est réalisée au cours des premiers jours de vie dans les formes bilatérales, plus tardivement et habituellement à partir de l'âge de 1 an dans les formes unilatérales, indépendamment du caractère syndromique de cette atrésie choanale. La mise en place exclusive de stent dans la prise en charge de cette pathologie (atrésie des choanes) n'est pas conseillée car grevée d'un taux d'échec important avec récurrence de la sténose choanale.

Le suivi de ces enfants doit être prolongé. L'interrogatoire recherchera non seulement les difficultés respiratoires pendant l'éveil (au repos et à l'effort) mais aussi pendant le sommeil. Une **polysomnographie** sera demandée en cas de suspicion d'apnées du sommeil.

Dans les formes modérées, la difficulté respiratoire peut être limitée au cours des premières années de vie. Néanmoins, le phénotype Binder peut être plus marqué avec la croissance et peut nécessiter une **prise en charge orthodontico-chirurgicale** au niveau du maxillaire (expansion maxillaire précoce, orthodontie, chirurgie d'avancée maxillaire à partir de l'âge de 16 ans) et une prise en charge esthétique et fonctionnelle au niveau de la pyramide nasale (spreader graft avec greffons cartilagineux au niveau de la pointe et au niveau du septum nasal).

En cas de surdité, en fonction du caractère uni ou bilatéral de la surdité et de son degré, un appareillage auditif amplificateur sera proposé parfois dès les premiers mois de vie, afin d'optimiser les capacités d'écoute et de développement du langage. Un suivi orthophonique est également préconisé. Ce suivi audiophonologique doit être régulier et prolongé. Dans les surdités de transmission, à partir de 8 à 12 ans, et après avoir réalisé un scanner des rochers, peut se discuter une exploration chirurgicale avec réalisation d'une ossiculoplastie qui peut améliorer le seuil auditif.

En cas de prise en charge chirurgicale, il faut se référer à la prise en charge péri-opératoire (cf. 4.3.1.1.8).

4.3.1.1.4 Prise en charge cardiologique

La consultation de cardiologie permet de dépister une malformation cardiaque, des complications avérées et de les traiter précocement. La surveillance cardiologique sera conditionnée par la nature de l'anomalie. En cas de cardiopathie, durant l'enfance, la prise en charge et le suivi sont assurés par un cardiopédiatre. L'indication des traitements chirurgicaux est du ressort des centres cardiologiques spécialisés et sera discutée en réunion pluridisciplinaire afin de mesurer les bénéfices et les risques de la chirurgie.

En cas de prise en charge chirurgicale, il faut se référer à la prise en charge péri-opératoire (cf. 4.3.1.1.8).

4.3.1.1.5 Prise en charge ophtalmologique

En présence d'une atrophie optique ou d'une hypoplasie bilatérale des nerfs optiques, un suivi spécialisé devra être réalisé par une équipe associant ophtalmologiste pédiatre et orthoptiste afin de proposer une correction optique adaptée et de mettre en place une amblyothérapie. En fonction de la profondeur de la déficience visuelle, l'enfant devra être orienté auprès d'une structure spécialisée.

En cas de ptosis obturant l'axe visuel, une prise en charge chirurgicale du ptosis et une amblyothérapie devront être réalisées. Si ce ptosis ne constitue pas un facteur de risque d'amblyopie une surveillance simple est nécessaire.

En cas de cataracte, une prise en charge spécialisée devra être réalisée par une équipe associant ophtalmologiste pédiatre et orthoptiste (cf. 4.3.1.2.5)

4.3.1.1.6 Prise en charge neuropédiatrique/ neurologique

La prise en charge neuropédiatrique sera effectuée en cas de retard psychomoteur et de difficultés cognitives. L'approche doit être globale et pluridisciplinaire : médicale notamment avec un neuropédiatre, rééducative, éducative et sociale (cf 4.3.2). Le retard de langage doit être évalué et rééduqué de manière précoce, après avoir recherché une éventuelle hypoacousie. En cas de déficit moteur, syndrome pyramidal, cervicalgie, une atteinte de la charnière crano-vertébrale doit être recherchée (cf 4.3.1.1.1).

4.3.1.1.7 Prise en charge alimentaire

En cas de reflux gastro-œsophagien chez l'enfant, un suivi en gastropédiatrie peut s'avérer nécessaire avec mise en place d'une alimentation entérale par sonde nasogastrique. L'emploi d'une gastrostomie a rarement été rapporté et doit être discuté au cas par cas, dans les formes plus sévères.

4.3.1.1.8 Prise en charge péri-opératoire

La consultation d'anesthésie préopératoire permettra de faire le bilan des voies aériennes, éventuellement avec l'aide des pneumologues et des ORL.

Les difficultés potentielles de ventilation au masque, d'intubation et d'extubation sont évaluées en s'aidant d'un **examen oropharyngé à l'abaisse-langue et d'une nasofibroscopie vigile** qui sera réalisée par le médecin ORL et qui permettra d'évaluer la perméabilité des voies aériennes depuis les fosses nasales jusqu'au niveau du plan glottique. Cette nasofibroscopie ne dépasse pas le plan glottique et il peut être difficile d'évaluer la sous glotte dans ces conditions. De même, il n'est pas possible lors de cet examen d'apprécier la perméabilité de la trachée et des bronches. C'est pourquoi un **scanner des voies respiratoires préopératoire** est fortement recommandé, complété, si besoin, par une **endoscopie des voies aériennes sous anesthésie générale** qui peut être réalisée lors du premier temps d'une éventuelle prise en charge chirurgicale. Ceci

permettrait d'adapter la taille de la sonde d'intubation requise aux données du scanner et/ou de l'endoscopie des voies aériennes. En cas d'anesthésie générale, il faut privilégier l'utilisation d'un masque laryngé, si cela est possible, afin d'éviter les lésions laryngo-trachéales et les sténoses secondaires qui pourraient aggraver un état préexistant précaire. En cas de sténose, l'utilisation d'une sonde d'intubation de calibre plus petit que celui voulu par l'âge et le poids du patient est conseillée.

En cas d'instabilité de la jonction crano-vertébrale, il faudra porter une attention particulière au positionnement du patient.

4.3.1.2 Syndrome de Conradi-Hünemann (CDPX2)

4.3.1.2.1 Prise en charge orthopédique / neurochirurgicale

La prise en charge orthopédique dépend de l'atteinte :

- **En cas d'inégalité de longueur des membres**, une prise en charge orthopédique d'égalisation est proposée :
 - o soit par compensation de l'inégalité de longueur des membres par semelle / chaussure orthopédique / prothèse dès l'âge de la marche.
 - o soit par traitement chirurgical de l'anisomélie par freinage de croissance, allongement de membre, le plus souvent à partir de l'âge de 10 ans.
- **En cas de pied-bot**, une correction par méthode des plâtres, kinésithérapie et chirurgie est proposée dès la naissance.
- **En cas de raideur articulaire**, des attelles, des orthèses et un assouplissement articulaire en kinésithérapie sont proposés dès la naissance.
- **En cas de polydactylie postaxiale**, une régularisation par exérèse chirurgicale du doigt ou orteil surnuméraire est proposée, souvent vers l'âge d'1 an.
- **En cas de luxations des hanches et des rotules**, une stabilisation par méthode chirurgicale est proposée, à partir de l'âge d'1 an.
- **En cas de syndactylies membraneuses des orteils**, une prise en charge chirurgicale peut être proposée à partir de l'âge d'1 an.
- **La scoliose**, potentiellement sévère, doit être prise en charge par une équipe multidisciplinaire incluant pédiatre, orthopédiste, neurochirurgien en lien avec un centre maladies rares.

4.3.1.2.2 Prise en charge respiratoire

En cas de scoliose rapidement évolutive, une éventuelle atteinte de la fonction cardio-respiratoire est à surveiller.

4.3.1.2.3 Prise en charge du retard de croissance

Il est recommandé de surveiller la croissance chez l'enfant de façon rapprochée jusqu'à la taille finale (tous les mois jusqu'à l'âge de 6 mois, tous les 3 mois jusqu'à l'âge de 2 ans, tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 3 ans, puis tous les ans).

En cas de cassure de la courbe de croissance staturale, l'indication d'un avis d'endocrinologie pédiatrique systématique pourra être discutée.

4.3.1.2.4 Prise en charge dermatologique

L'ichtyose de la période périnatale, bien que transitoire, peut bénéficier d'émollients ; en revanche, les kératolytiques ne sont pas indiqués à cet âge.

En cas de retentissement fonctionnel ou de lésions très inflammatoires, un avis spécialisé dans un centre de référence des maladies dermatologiques est recommandé.

Le traitement local par statine théoriquement efficace sur les lésions cutanées du CDPX2 n'a pas eu l'occasion d'être testé dans cette pathologie dans laquelle l'ichtyose disparaît rapidement et spontanément.

L'alopecie cicatricielle du syndrome de Conradi-Hünemann peut être corrigée au moins partiellement par diverses techniques chirurgicales à visée esthétique.

4.3.1.2.5 Prise en charge ophtalmologique

En présence d'une **cataracte obturante unilatérale**, une prise en charge chirurgicale sera réalisée à 6 semaines de vie, ou dans les plus brefs délais en cas de découverte ultérieure.

En présence d'une **cataracte obturante bilatérale**, une prise en charge chirurgicale sera réalisée à 8 semaines de vie, ou dans les plus brefs délais en cas de découverte ultérieure.

En post-opératoire, un suivi spécialisé sera réalisé par une équipe associant ophtalmologiste pédiatre et orthoptiste afin de dépister d'éventuelles complications associées à la chirurgie, de proposer une correction optique adaptée et de mettre en place une amblyothérapie.

En présence d'une **cataracte non chirurgicale avec retentissement fonctionnel**, un suivi spécialisé devra être réalisé par une équipe associant ophtalmologiste pédiatre et orthoptiste afin de proposer une correction optique adaptée et de mettre en place une amblyothérapie.

En présence d'une atrophie optique, une prise en charge spécialisée devra être réalisée par une équipe associant ophtalmologiste pédiatre et orthoptiste.

En présence d'un glaucome, une prise en charge médicamenteuse ou chirurgicale sera décidée en milieu spécialisé.

4.3.1.2.6 Prise en charge auditive

En cas de **surdité**, la prise en charge est comparable à ce qui est décrit pour la CDPX1 (voir paragraphe 4.3.1.1.3) avec appareillage auditif, prise en charge orthophonique et exploration chirurgicale à discuter au cas par cas.

4.3.1.3 Syndrome MEND

4.3.1.3.1 Prise en charge orthopédique / neurochirurgicale

La prise en charge dépend de l'atteinte :

- En cas de **syndactylies membraneuses des orteils**, une prise en charge chirurgicale peut être proposée, à partir de l'âge d'1 an
- En cas de **polydactylie postaxiale**, une régularisation par exérèse chirurgicale du doigt ou orteil surnuméraire est proposée, à partir de l'âge d'1 an.
- La scoliose dans ce contexte de trouble du neurodéveloppement fera l'objet d'une prise en charge orthopédique et de rééducation habituelle.
- Prise en charge neurochirurgicale d'une éventuelle hydrocéphalie associée

4.3.1.3.2 Prise en charge du retard de croissance

Il est recommandé de surveiller la croissance chez l'enfant de façon rapprochée jusqu'à la taille finale (tous les mois jusqu'à l'âge de 6 mois, tous les 3 mois jusqu'à l'âge de 2 ans, tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 3 ans, puis tous les ans).

En cas de cassure de la croissance staturale, il est préconisé de prévoir une consultation en endocrinopédiatrie.

4.3.1.3.3 Prise en charge ORL / maxillo faciale.

En cas de **fente palatine**, le patient fera l'objet d'une prise en charge chirurgicale habituelle.

4.3.1.3.4 Prise en charge dermatologique

L'ichtyose relève d'émollients jusqu'à l'âge de deux ans ; après cet âge des préparations magistrales kératolytiques remboursées peuvent être prescrites si l'émollient ne suffit pas à assurer un confort cutané. Une prise en charge spécialisée dans un centre de référence 'maladies génétiques de la peau' est alors recommandée.

4.3.1.3.5 Prise en charge neurologique et comportementale

Concernant la prise en charge du **trouble du neurodéveloppement**, l'approche doit être globale et pluridisciplinaire : médicale, rééducative, éducative et sociale (cf chapitres 4.3.2 à 4.3.5).

Le neuropédiatre assurera la prise en charge et le suivi :

- D'une éventuelle épilepsie (avec relais au neurologue à l'âge adulte),
- Du retard psychomoteur
- De la déficience intellectuelle pouvant nécessiter une évaluation de l'efficiencia (évaluation neuropsychologique et des compétences adaptatives)

Le retard moteur fait l'objet d'une prise en charge rééducative précoce en psychomotricité et kinésithérapie.

Le retard de langage doit être évalué et rééduqué de manière précoce en orthophonie. La mise en place de techniques de communication facilitée (MAKATON, PECS, langue des signes, Isaac-Francophone Association Internationale pour la Communication Améliorée et Alternative (CAA) <https://www.isaac-fr.org/>) peut être bénéfique dans ce syndrome lorsque les troubles du langage sont majeurs. Elles seront mises en place avec l'aide de l'orthophoniste et sont à utiliser sur le lieu de vie, sur le lieu d'apprentissage/travail et en famille.

Les troubles du comportement peuvent faire l'objet d'une prise en charge spécifique (psychologue, pédopsychiatre et psychiatre).

L'aide éducationnelle doit être réfléchi avec un projet pédagogique. L'enfant sera le plus souvent pris en charge en milieu spécialisé en raison de troubles de l'apprentissage. L'évolution scolaire et la prise en charge éducative seront adaptées aux capacités de l'enfant.

4.3.1.3.6 Prise en charge ophtalmologique

En présence d'une **cataracte obturante unilatérale**, une prise en charge chirurgicale à 6 semaines de vie, ou dans les plus brefs délais en cas de découverte ultérieure, sera réalisée.

En présence d'une **cataracte obturante bilatérale**, une prise en charge chirurgicale à 8 semaines de vie, ou dans les plus brefs délais en cas de découverte ultérieure, sera réalisée.

En post-opératoire, un suivi spécialisé devra être réalisé par une équipe associant ophtalmologiste pédiatre et orthoptiste afin de dépister d'éventuelles complications associées à la chirurgie, de proposer une correction optique adaptée et de mettre en place une amblyothérapie.

En présence d'une **cataracte non chirurgicale avec retentissement fonctionnel**, un suivi spécialisé devra être réalisé par une équipe associant ophtalmologiste pédiatre et orthoptiste afin de proposer une correction optique adaptée et de mettre en place une amblyothérapie

4.3.1.3.7 Prise en charge cardiaque

La consultation de cardiologie permet de dépister une malformation cardiaque, les éventuelles complications avérées et de les traiter précocement. La surveillance cardiologique sera conditionnée par la nature de l'anomalie. En cas d'anomalie cardiaque, durant l'enfance, la prise en charge et le suivi sont assurés par un cardiopédiatre. L'indication des traitements chirurgicaux est du ressort des centres cardiologiques spécialisés et sera discutée en réunion pluridisciplinaire afin de mesurer les bénéfices et les risques de la chirurgie.

4.3.1.3.8 Prise en charge urogénitale

Une prise en charge chirurgicale sera proposée en cas d'hypospadias et de cryptorchidie.

4.3.1.4 Syndrome CHILD

4.3.1.4.1 **Prise en charge orthopédique**

La prise en charge orthopédique dépend de l'atteinte :

- **En cas d'inégalité de longueur des membres**, une prise en charge est proposée :
 - o soit par compensation de l'inégalité de longueur des membres par semelle ou chaussure orthopédique ou prothèse dès l'âge de la marche.
 - o soit par traitement chirurgical de l'anisomélie par freinage de croissance, allongement de membre, le plus souvent à partir de l'âge de 10 ans
- **En cas de raideur articulaire**, des attelles, des orthèses et un assouplissement articulaire en kinésithérapie sont proposés, dès la naissance.
- En cas de polydactylie postaxiale, une régularisation par exérèse chirurgicale du doigt ou orteil surnuméraire est proposée, vers l'âge d'un an.
- En cas de syndactylies membraneuses des orteils, une prise en charge chirurgicale peut être proposée, vers l'âge d'un an.
- **La scoliose** doit être prise en charge par une équipe multidisciplinaire incluant pédiatre, orthopédiste, neurochirurgien en lien avec un centre maladies rares.

4.3.1.4.2 **Prise en charge pneumologique**

En cas d'hypoplasie pulmonaire, une détresse respiratoire peut apparaître à la naissance, nécessitant une prise en charge dans une unité de soins intensifs en médecine néonatale.

4.3.1.4.3 **Prise en charge dermatologique**

Elle se fera si possible dans un centre de référence « maladies génétiques de la peau ». **Un traitement topique**, agissant directement sur ces mécanismes physiopathologiques, à base de cholestérol et de statine (simvastatine 2 % et lovastatine 2 % dans un excipient sous forme de préparation magistrale) a montré, dans plusieurs case-reports une efficacité parfois spectaculaire sur les lésions cutanées du syndrome CHILD, avec par ailleurs une bonne tolérance. Ce traitement à visée suspensive doit être proposé en cas de retentissement fonctionnel (prurit) ou après échec ou contre-indication des traitements classiques d'ichtyose (émollients, kératolytiques, rétinoïdes topiques ou systémiques).

4.3.1.4.4 **Prise en charge cardiologique**

La consultation de cardiologie permet de dépister une malformation cardiaque, les éventuelles complications avérées et de les traiter précocement. La surveillance cardiologique sera conditionnée par la nature de l'anomalie. En cas d'anomalie cardiaque, durant l'enfance, la prise en charge et le suivi sont assurés par un cardiopédiatre. L'indication des traitements chirurgicaux est du ressort des centres cardiologiques spécialisés et sera discutée en réunion pluridisciplinaire afin de mesurer les bénéfices et les risques de la chirurgie.

4.3.1.4.5 **Prise en charge néphrologique**

En cas d'atteinte rénale, une prise en charge spécialisée en néphropédiatrie est nécessaire.

4.3.1.4.6 **Prise en charge neurologique**

La prise en charge neuropédiatrique sera effectuée en cas de retard psychomoteur et de difficultés cognitives. L'approche doit être globale et pluridisciplinaire : médicale notamment avec un neuropédiatre, rééducative, éducative et sociale (cf chapitres 4.3.2 à 4.3.5). Le retard de langage doit être évalué et rééduqué de manière précoce, après avoir recherché et pris en charge une éventuelle hypoacousie

4.3.1.4.7 **Prise en charge ORL**

Dans le syndrome CHILD, des pertes auditives sont décrites mais leur incidence est mal connue. L'évaluation auditive à la naissance et au cours du suivi est donc importante. Un appareillage

auditif précoce (entre 3 et 6 mois) ou plus tardif (vers l'âge d'un an) peut être discuté en fonction du degré de la surdité et de son caractère uni ou bilatéral.

4.3.2 Prise en charge rééducative

La MPR et la kinésithérapie ont pour rôle de coordonner et mettre en application toutes les mesures nécessaires visant à prévenir les limitations fonctionnelles physiques.

La prise en charge peut impliquer une rééducation fonctionnelle ou un appareillage pour réduire au minimum l'incapacité physique.

La prise en charge en ergothérapie aura pour objectif de préserver l'indépendance et l'autonomie de la personne, passant notamment par l'installation d'aides techniques, l'aménagement du domicile, la confection d'orthèses, installations spécifiques en cas de petite taille.

Une évaluation orthophonique initiale ainsi qu'une rééducation peuvent s'avérer nécessaire lors de la survenue d'une surdité, d'un retard de langage, d'un trouble alimentaire précoce (reflux gastro-œsophagien sévère, trouble de l'oralité), d'une fente palatine.

Des entretiens psychologiques peuvent être proposés pour permettre au patient et à sa famille d'être accompagnés suite à l'annonce diagnostique et évaluer l'impact que la maladie peut avoir dans leur vie.

4.3.3. Prise en charge sociale

Dès le diagnostic, le patient et ses proches peuvent être orientés vers une assistante sociale, qui va les aider dans leurs démarches de prise en charge, en évaluant leurs besoins, qui peuvent changer au cours du suivi de la maladie.

4.3.3.1. Prise en charge en ALD

Bien que les chondrodysplasies ponctuées ne figurent pas dans la liste des 30 ALD exonérantes, la prise en charge en tant qu'ALD hors-liste peut être accordée sur examen du dossier.

4.3.3.2. Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH)

En cas d'évolution vers un handicap lié :

- aux complications orthopédiques,
- aux troubles du neurodéveloppement,
- aux complications sévères cardiorespiratoires,
- aux troubles sensoriels

4.3.3.3. Projet d'Accueil Individualisé (PAI)

Il s'agit d'un dispositif qui est le résultat de la concertation entre toutes les personnes concernées : l'enfant lui-même, sa famille, l'établissement d'accueil, les professionnels de santé qui le suivent, le professionnel de santé rattaché à la structure d'accueil. Il précisera les aménagements nécessaires afin d'assurer une scolarité adaptée aux enfants atteints de chondrodysplasies ponctuées.

4.3.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)

A notre connaissance, il n'existe pas de programme d'éducation thérapeutique spécifique dédié aux chondrodysplasies ponctuées. La participation à des programmes d'Éducation Thérapeutique (ETP) développés pour les patients atteints d'anomalies du développement est envisageable afin de favoriser la participation active du patient et de sa famille à l'organisation de la prise en charge pluridisciplinaire (notamment de certaines comorbidités) et assurer la transition à l'âge adulte. Certains programmes peuvent être proposés aux patients atteints de petite taille avec ou sans asymétrie corporelle (par exemple : programme « échange de regard » de la filière AnDDI Rare).

4.3.5 Recours aux associations de patients

Quand cela est possible, le recours aux associations de patients est systématiquement proposé. Elles ont souvent un rôle d'information, de partage d'expérience, d'orientation et de soutien.

Les associations de patients sont un soutien précieux pour les familles de patients présentant une CDP comportant une petite taille et/ou une dysplasie épiphysaire (Association des Personnes de Petite Taille (<https://appt.asso.fr/>; Association « Un défi de taille » : <https://www.undefidetaille.org>).

5 Suivi

5.1 Objectifs

- Coordonner la prise en charge multidisciplinaire médicale et non médicale ;
- Surveiller l'apparition de complications ;
- Inciter à la prévention et la prise en charge des comorbidités ;
- Informer les patients sur l'évolution des connaissances ;
- Informer le médecin traitant ;
- Aider le passage de l'enfance à l'âge adulte : à la fin de l'adolescence, une transition avec les services d'adultes doit être mise en place afin d'éviter l'interruption du suivi.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi pluridisciplinaire des patients atteints de chondrodysplasies ponctuées inclut de nombreux professionnels médicaux et non médicaux (se référer au chapitre 3.2).

5.3 Rythme et contenu des consultations

Le suivi est le plus souvent coordonné par le généticien clinicien ou un pédiatre du Centre de référence ou de compétences Maladies Osseuses Constitutionnelles ou du Centre de référence anomalies du développement (CLAD), en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant.

La fréquence du suivi est variable en fonction de la sévérité du phénotype et de l'évolution du patient.

Au passage à l'âge adulte, il est souhaitable de réaliser une **consultation de génétique ainsi qu'une consultation de transition** pour assurer notamment la continuité du suivi et la prise en charge de la rééducation.

5.3.1 Chondrodysplasie ponctuée liée à l'X de type I (CPDX1)

Le suivi à l'âge pédiatrique et à l'âge adulte est précisé dans le **Tableau 5 (Annexe 4)**.

5.3.2 Syndrome de Conradi-Hünemann (CDPX2)

Le suivi à l'âge pédiatrique et à l'âge adulte est précisé dans le **Tableau 6 (Annexe 4)**.

5.3.3 Syndrome MEND

Le suivi à l'âge pédiatrique et à l'âge adulte est précisé dans le **Tableau 7 (Annexe 4)**.

5.3.4 Syndrome CHILD

Le suivi à l'âge pédiatrique et à l'âge adulte est précisé dans le **Tableau 8 (Annexe 4)**.

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.

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence 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

- 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

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 FRANCANNET, 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>

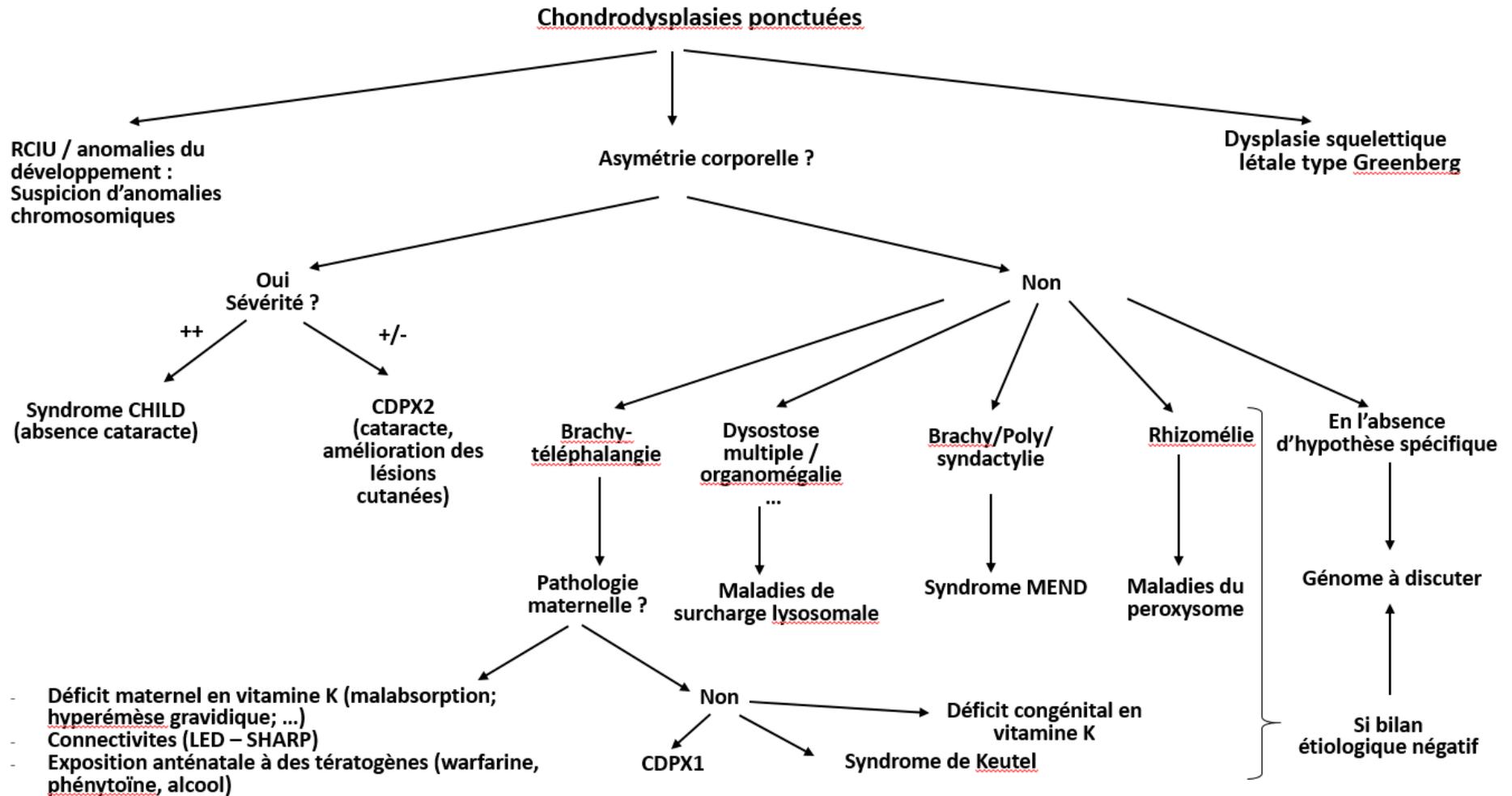
6. Associations de patients

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>

Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique

Figure 1 : Orientation diagnostique devant une chondrodysplasie ponctuée.



Annexe 4. Tableaux récapitulatifs

Tableau 1 : Diagnostic biochimique et moléculaire des chondrodysplasies ponctuées causées par des anomalies de la biosynthèse du cholestérol ou un déficit en ARSE

	CDPX2	MEND	CHILD	Greenberg	CDPX1
Etude biochimique dans le plasma ou le surnageant de liquide amniotique	↑ 8-déhydrocholesterol (↑ 8(9)-cholesténol)	↑ 8- déhydrocholesterol (↑ 8(9)-cholesténol)	-	-	-
Etude moléculaire	<i>EBP</i>	<i>EBP</i>	<i>NSDHL</i>	<i>LBR</i>	<i>ARSE</i>
Etude biochimique complémentaire sur autre échantillon, si nécessaire	↑ 8-déhydrocholesterol (↑ 8(9)-cholesténol)	↑ 8-déhydrocholesterol (↑ 8(9)-cholesténol)	<i>Lymphoblastes</i> : ↑ 4-méthyl et 4,4diméthylstérois et carboxystérois	<i>Tissus</i> : - ↑ cholesta-8(9), 14-dien-3-beta-ol - ↑ cholesta-8(9),14,24-trien-3beta-ol	-

Tableau 2 : Diagnostic différentiel des chondrodysplasies ponctuées.

	Sexe	Atteinte squelettique				Dermatologique	Ophtalmologique	Neurologique	Autres
		CDP	Membres	Rachis	Autres				
CDPX1 (ARSE)	Masculin	Multiples, symétriques, parfois généralisées (+ larynx, trachée, bronches) Disparaissent vers 2-3 ans	Brachy-téléphalangie	Instabilité / sténose de la charnière Scoliose	Binder Petite taille inconstante	-	+ (Cataracte possible)	Le plus souvent normal	Malformations cardiaques Surdité
Conradi Hünemann (EBP)	Féminin (généralement létal chez le fœtus masculin)	Multiples Début possible en anténatal	Raccourcissement asymétrique Brachydactylie Polydactylie Syndactylies Pieds bots	Scoliose fréquente et sévère (malformative)	Binder possible Petite taille Contractures articulaires	Erythrodermie ichtyosiforme congénitale transitoire puis atrophodermie folliculaire	++ Cataracte	Normal	Surdité
MEND (EBP)	Masculin	- Rapportée 2 fois	Syndactylie II-III orteils, brachydactylie, polydactylie post axiale	Scoliose	Petite taille inconstante	Ichtyose congénitale aspect jaune cireux +/- persistante	+ (Cataracte possible)	Déficience intellectuelle Epilepsie Malformations cérébrales	Dysmorphie faciale Fente palatine Malformation cardiaque Hypospadias, cryptorchidie
CHILD (NSDHL)	Féminin (généralement létal chez le fœtus masculin)	Atteinte unilatérale Visibles dans la petite enfance	Anomalie réductionnelle, ipsilatérale à l'ichtyose, de sévérité variable : de phalanges courtes à une amélie.	Scoliose malformative	Contractures articulaires	Nævus ichtyosiforme généralement unilatéral congénital ou précoce - Alopecie	Non rapportée	Le plus souvent normal Malformations cérébrales possibles	Hydronéphrose, agénésie rénale Surdité
Greenberg (LBR)	Létal	Multiples et symétriques	Nanisme micromélique Aspect « mité » des os longs et du pelvis Fracture Polydactylie post-axiale Brachydactylie	Platyspondylie	Défaut d'ossification du crâne Côtes courtes Binder	Non rapporté	Non rapporté	-	Hygroma kystique Hydramnios Malformations organes internes
Keutel (MGP)		Epiphyses, cartilages (côtes, voies aériennes, artères, nez,	Brachytéléphalangie des rayons I à IV (V rayon préservé)	-	Binder Petite taille	-	-	Déficience intellectuelle inconstante (limite – légère) Epilepsie	Malformation cardiaque Surdité

		oreilles)							
Déficit congénital en vitamine K		Epiphyses ponctuées	Brachytéléphalangie	-	Binder Ostéoporose précoce	-	-		Malformation cardiaque congénitale
Embryopathie par déficit maternel en vitamine K		Epiphyses ponctuées	Brachytéléphalangie	Scoliose (malformative)	Binder retard statural	-	Rare	Possible déficience intellectuelle et épilepsie (malf. cérébrales)	- Malformations congénitales
Maladies auto-immunes maternelles		Epiphyses ponctuées	Brachytéléphalangie Brachydactylie	Scoliose (malformative)	Hypoplasie naso-maxillaire	Lupus néonatal possible	-	Variable	
CDP type tibio-métacarpien (gène ?)		Périarticulaires aux membres, carpes, métacarpes, sacro-coccygyenne Cartilage thyroïdien, hyoïde,	Tibias courts Métacarpes courts	Fente des corps vertébraux hypoplasie et retard d'ossification des corps vertébraux	-	-	-	-	Agénésie rénale
Syndrome Zellweger		Patellas, os longs, pelvis, thyroïde, hyoïde			Thorax en cloche, Fontanelles larges Petite taille	-	+ (Cataracte, dystrophie rétinienne)	Hypotonie, Epilepsie, Déficience intellectuelle, Malformations cérébrales	Dysmorphie faciale Surdité Kystes rénaux Atteinte hépatique
CDP rhizoméliques de type 1,2,3 et 5		Généralisées	Raccourcissement rhizomélique, symétrique prédominant aux membres supérieurs	Fente des corps vertébraux	Petite taille	Ichthyose	+ (Cataracte précoce)	Déficience intellectuelle Epilepsie Malf. cérébrales	Contractures articulaires
Maladies de surcharge		CDP, dysostose multiple				Variable en fonction des étiologies	Variable en fonction des étiologies	Troubles du neuro-développement	Surcharge viscérale
Dysplasie de Pacman (gène ?)		Périarticulaires aux membres, carpes, métacarpes, tarses, sacro-coccygyenne	Membres courts et arqués	Fente des corps vertébraux	-	-	Anomalie de la cornée	Retard de développement	Malformation cardiaque congénitale

Tableau 3 : Bilan prénatal (cytogénétique, métabolique, moléculaire), dans le cadre du diagnostic différentiel des chondrodysplasies ponctuées.

Anomalies chromosomiques	CGHarray : écarter CNV pathogènes pouvant causer une CDP. - En cas de suspicion de CDPX1, écarter notamment microdélétion incluant <i>ARSE</i> .
Dans tous les cas où une anomalie chromosomique a été écartée	Évaluer possibilité de panel spécifique ou d'exome prénatal (ou génome post-interruption de grossesse).
Bilan biochimique :	
Déficits de la biosynthèse du cholestérol	Amniocentèse (surnageant) : - Profil des précurseurs du cholestérol (anomalies du gène <i>EBP</i>)
Maladies peroxysomales	Amniocytes cultivés (ou cellules fœtales cultivées / trophoblastes) - Mesure des plasmalogènes - Dosage des acides gras à très longues chaînes - Activité de la dihydroxyacetone phosphate acyltransferase
Maladies de surcharge lysosomale : mucopolipidose de type II, sialidose, galactosialidose, maladie de surcharge en acide sialique libre	Amniocentèse : - Surnageant : oligosaccharides, acide sialique libre, activités des hydrolases acides, - Cellules cultivées pour confirmation diagnostique ou analyses complémentaires si besoin, ou si absence de surnageant : activités des hydrolases acides, dosage acide sialique libre Villosités chorales cultivées: - Activités des hydrolases acides, dosage d'acide sialique libre.

Tableau 4 : Bilan initial.

	CDPX1	CDPX2	MEND	CHILD
Génétiicien clinicien Centre de référence/compétences	<u>Objectifs :</u> Diagnostic clinique et moléculaire Conseil génétique Coordination du suivi		<u>Examens :</u> Examen clinique Bilan radiologique du squelette entier (incluant rachis de F et P) Etude biochimique et/ou moléculaire	
Médecin référent (pédiatre généraliste, médecin traitant)	<u>Objectif :</u> Suivi habituel		<u>Examens :</u> Suivi de croissance Surveillance du développement psychomoteur	
Orthopédiste neurochirurgien +/-	<u>Objectifs :</u> - Recherche d'une instabilité atlanto-axiale, compression de la moelle cervicale - Recherche scoliose (anomalies vertébrales) <u>Examens :</u> - Radiographies du squelette entier (si non réalisées auparavant) - Etude de la morphologie et stabilité de la charnière : IRM cervicale et médullaire (avant l'âge de 3 mois) -en fonction de l'avis orthopédique/neurochirurgical : * radiographies du rachis en flexion-extension * scanner en flexion extension/ scanner du rachis cervical avec des reconstructions sagittales et 3D * angioscanner des vaisseaux du cou à discuter si une chirurgie est envisagée.	<u>Objectifs :</u> - Recherche de scoliose malformative potentiellement évolutive - Recherche d'une dysplasie de hanche, luxation des rotules, caractérisation des anomalies des extrémités (pieds bots, talus valgus, polydactylie, syndactylie) et de l'anisomélie <u>Examens :</u> - Radiographies du squelette entier (si non réalisées auparavant) - Etude de la morphologie et stabilité de la charnière : IRM cervicale et médullaire (avant l'âge de 3 mois) -en fonction de l'avis orthopédique/neurochirurgical : * radiographies du rachis en flexion-extension * scanner en flexion extension/ scanner du rachis cervical avec des reconstructions sagittales et 3D * angioscanner des vaisseaux	<u>Objectifs :</u> - Recherche : scoliose, polydactylie, syndactylie <u>Examen :</u> - Radiographies du squelette entier (si non réalisées auparavant)	<u>Objectifs :</u> - Bilan lésionnel et fonctionnel des membres - Recherche scoliose malformative - Bilan de contractures articulaires <u>Examen :</u> - Radiographies du squelette entier (si non réalisées auparavant) Bilan d'imagerie du rachis plus approfondi en fonction de l'avis orthopédique et du résultat des radiographies du squelette.

		du cou à discuter si une chirurgie est envisagée.		
Dermatologue	-	<u>Objectif :</u> - Bilan de l'érythrodermie ichtyosiforme congénitale <u>Examen :</u> - Examen clinique (en fonction de l'avis dermatologique, une biopsie cutanée peut se discuter dans certains cas)	<u>Objectif :</u> - Bilan de l'ichtyose <u>Examen :</u> - Examen clinique (en fonction de l'avis dermatologique, une biopsie cutanée peut se discuter dans certains cas)	<u>Objectif :</u> - Bilan du nævus ichtyosiforme <u>Examen :</u> - Examen clinique (en fonction de l'avis dermatologique, une biopsie cutanée peut se discuter dans certains cas)
Ophtalmologue	<u>Objectifs :</u> - Recherche de cataracte, atrophie ou hypoplasie du nerf optique, strabisme, ptosis <u>Examens :</u> - Examen clinique, ophtalmoscope direct, examen à la lampe à fente après dilatation, examen du fond d'œil au casque	<u>Objectifs :</u> - Recherche de cataracte (++) , strabisme, nystagmus, microphthalmie, opacités cornéennes, glaucome, atrophie optique <u>Examens :</u> - Examen clinique, ophtalmoscope direct, examen à la lampe à fente après dilatation, examen du fond d'œil au casque	<u>Objectifs :</u> - Recherche cataracte, microphthalmie, strabisme, nystagmus, ptosis, hypoplasie fovéolaire <u>Examens :</u> - Examen clinique, ophtalmoscope direct, examen à la lampe à fente après dilatation, examen du fond d'œil au casque	Objectifs : Bilan malformatif et sensoriel systématique <u>Examens :</u> - Examen clinique, ophtalmoscope direct, examen à la lampe à fente après dilatation, examen du fond d'œil au casque
ORL	<u>Objectif :</u> - Recherche d'obstacle des voies aériennes dans le cadre du Binder ; calcifications de la trachée, du larynx, des bronches (risque de sténose) - Recherche d'une surdité - Recherche d'une fente vélopalatine <u>Examens :</u> - Examen clinique ORL - Radiographie du cou et du thorax face et profil - Nasofibroscopie souple pédiatrique - Bilan auditif avec potentiels auditifs évoqués précoces	<u>Objectif :</u> - Recherche d'une atteinte faciale avec retentissement sur les voies aériennes supérieure - Recherche d'une surdité <u>Examens :</u> - Examen clinique ORL, nasofibroscopie souple pédiatrique - Bilan auditif avec potentiels auditifs évoqués précoces avec seuil et ASSR - En fonction de l'avis ORL : * TDM facio-cervico-thoracique (visualisant les fosses nasales, le pharyngolarynx et l'arbre trachéobronchique).	<u>Objectif :</u> - Recherche d'une fente vélopalatine - Recherche d'une surdité <u>Examen :</u> - Examen clinique ORL, nasofibroscopie souple pédiatrique - Bilan auditif avec potentiels auditifs évoqués précoces avec seuil et ASSR	<u>Objectif :</u> - Recherche d'une surdité - Recherche d'obstacle laryngé <u>Examens :</u> - Examen clinique ORL - Nasofibroscopie souple pédiatrique - Bilan auditif avec potentiels auditifs évoqués précoces avec seuil et ASSR - En fonction de l'avis ORL : * TDM facio-cervico-thoracique (visualisant les fosses nasales, le pharyngolarynx et l'arbre trachéobronchique). * Endoscopie des voies aériennes sous anesthésie

	avec seuil et ASSR - En fonction de l'avis ORL : * TDM facio-cervico-thoracique (visualisant les fosses nasales, le pharyngolarynx et l'arbre trachéobronchique). * Endoscopie des voies aériennes sous anesthésie générale * Polysomnographie	* Endoscopie des voies aériennes sous anesthésie générale * Polysomnographie		générale * Polysomnographie
Cardiopédiatre	<u>Objectif :</u> - Recherche de malformation cardiaque congénitale <u>Examens :</u> - Examen clinique - ECG - ETT			
Neuropédiatre	En cas de trouble du neurodéveloppement	-	<u>Objectifs :</u> - Recherche trouble du neurodéveloppement / épilepsie / hydrocéphalie <u>Examens :</u> - Examen clinique - ETF - IRM cérébrale - EEG si suspicion d'épilepsie	En cas de trouble du neurodéveloppement <u>Examens :</u> - Examen clinique - IRM cérébrale en cas de signe d'appel clinique (recherche de malformations cérébrales)
Chirurgien pédiatrique viscéral	-	-	En cas d'hypospadias, cryptorchidie	-
Néphrologue	-	<u>Objectifs :</u> - En cas d'hydronéphrose <u>Examens :</u> - Examen clinique - Biochimie : fonction rénale	<u>Objectifs :</u> - En cas d'hydronéphrose et agénésie rénale <u>Examens :</u> - Examen clinique - Biochimie : fonction rénale	-
Echographie abdomino-pelvienne	Bilan malformatif systématique			

Tableau 5 : Suivi multidisciplinaire dans la CDPX1

	Suivi < 18 ans	Suivi > 18 ans
CONSULTATION DANS UN CENTRE DE REFERENCE OU DE COMPETENCES MALADIES RARES (maladies osseuses constitutionnelles, anomalies du développement)	Suivi systématique annuel	Suivi systématique tous les 2-3 ans
BILAN GENETIQUE • Conseil génétique		+
CONSULTATION PEDIATRIQUE	Mensuel tous les mois jusqu'à 9 mois puis tous les 3 mois jusqu'à 2 ans ; ensuite en fonction de l'évolution. Suivi systématique : <ul style="list-style-type: none"> • Surveillance de la croissance staturale • Evaluation de l'état nutritionnel et d'un éventuel reflux gastro-œsophagien • Surveillance d'une éventuelle scoliose • Surveillance du développement psychomoteur et des capacités intellectuelles • Surveillance d'une dyspnée 	
CONSULTATION ORTHOPEDIQUE / NEUROCHIRURGICALE	Suivi systématique : <ul style="list-style-type: none"> • En cas de scoliose • En cas de complication de la jonction crano vertébrale et du rachis cervical 	En fonction de l'évolution
CONSULTATION ORL ET BILAN DE L'AUDITION	Suivi ORL en fonction de la présence d'anomalie des voies aériennes Suivi audiophonologique (jusqu'à l'âge de 6 ans si dépistage auditif rassurant)	En fonction de l'évolution
CONSULTATION OPHTALMOLOGIQUE	Suivi adapté en fonction de l'atteinte initiale En cas d'évaluation normale au moment du diagnostic, un suivi systématique est proposé : <ul style="list-style-type: none"> • à l'âge de 9 mois • à l'âge de 3 ans • puis tous les 3 ans 	Suivi adapté en fonction de l'atteinte initiale En l'absence d'atteinte ophtalmologique : tous les 3 ans

CONSULTATION CARDIOLOGIQUE	En cas d'anomalie, suivi cardiologique spécialisé	En cas d'anomalie, suivi cardiologique spécialisé
CONSULTATION NEUROLOGIQUE	Si trouble du neuro-développement	En fonction de l'évolution
CONSULTATION PNEUMOLOGIQUE	En cas de trouble respiratoire	En fonction de l'évolution
CONSULTATION GASTROPEDIATRIQUE	En cas de trouble alimentaire	
CONSULTATION DE MPR	En cas de besoin	En fonction de l'évolution
BILAN PRE-OPERATOIRE	Bilan de la perméabilité des voies aériennes ; attention particulière au positionnement du patient en cas d'instabilité de la jonction cranio vertébrale	
Suivi non médical		
KINESITHERAPIE	En fonction de l'évolution	
ORTHOPTIE		
ORTHOPHONIE		
PSYCHOMOTRICITE		
NEUROPSYCHOLOGUE	En fonction de l'évolution ou s'il est utile pour évaluer une orientation scolaire	
ERGOTHERAPIE	En fonction de l'évolution	
PSYCHOLOGUE		

Tableau 6 : Suivi multidisciplinaire de la CDPX2

	Suivi < 18 ans	Suivi > 18 ans
CONSULTATION DANS UN CENTRE DE REFERENCE OU DE COMPETENCES MALADIES RARES (maladies osseuses constitutionnelles, anomalies du développement)	Suivi systématique annuel	Suivi systématique tous les 2-3 ans
BILAN GENETIQUE • Conseil génétique		+
CONSULTATION PEDIATRIQUE	Mensuel tous les mois jusqu'à 9 mois puis tous les 3 mois jusqu'à 2 ans. Ensuite, en fonction de l'évolution. Suivi systématique : <ul style="list-style-type: none"> • Surveillance de la croissance staturale • Surveillance d'une éventuelle scoliose • Surveillance des capacités visuelles 	
CONSULTATION ORTHOPEDIQUE / NEUROCHIRURGICALE	Suivi clinique annuel avec bilan radiologique si besoin Suivi systématique : <ul style="list-style-type: none"> • Surveillance systématique attentive de l'éventuelle apparition d'une scoliose • En cas d'inégalité de longueur des membres • En cas de polydactylie postaxiale • En cas de luxations de hanches /rotules • En cas de pied bot • En cas de syndactylie membraneuse ou polydactylie • En cas de raideur articulaire • En cas d'anomalie de la jonction cervico-occipitale 	En fonction de l'évolution
CONSULTATION DERMATOLOGIQUE	+ (fréquence en fonction de la sévérité de l'atteinte cutanée)	
CONSULTATION ORL ET BILAN DE L'AUDITION	Suivi ORL, en cas d'anomalie des voies aériennes supérieures Suivi audiophonologique (jusqu'à l'âge de 6 ans si dépistage auditif rassurant)	

CONSULTATION OPHTALMOLOGIQUE	<p>Suivi en fonction de l'atteinte initiale</p> <p>En cas d'évaluation normale au moment du diagnostic, un suivi systématique est proposé :</p> <ul style="list-style-type: none"> • tous les 3 mois jusqu'à l'âge de 9 mois • à l'âge de 3 ans • puis tous les 3 ans 	<p>En fonction de l'atteinte initiale</p> <p>En l'absence d'atteinte ophtalmologique : tous les 3 ans</p>
CONSULTATION DE MPR	En cas de besoin, notamment en cas d'asymétrie des membres et de scoliose.	En cas de besoin
CONSULTATION PNEUMOLOGIQUE	En cas de scoliose sévère	En cas de scoliose sévère
Suivi non médical		
KINESITHERAPIE	En fonction de l'évolution	
ORTHOPTIE		
ORTHOPHONIE		
PSYCHOMOTRICITE		
ERGOTHERAPIE		
PSYCHOLOGUE		

Tableau 7 : Suivi multidisciplinaire du syndrome MEND.

	Suivi < 18 ans	Suivi > 18 ans
CONSULTATION DANS UN CENTRE DE REFERENCE OU DE COMPETENCES MALADIES RARES (anomalies du développement, maladies osseuses constitutionnelles)	Suivi systématique annuel	Suivi systématique tous les 2-3 ans
BILAN GENETIQUE • Conseil génétique		+
CONSULTATION PEDIATRIQUE	Mensuel tous les mois jusqu'à 9 mois puis tous les 3 mois jusqu'à 2 ans. Ensuite, en fonction de l'évolution. Suivi systématique : <ul style="list-style-type: none"> • Surveillance de la croissance staturale • Surveillance d'une éventuelle scoliose • Surveillance du développement psychomoteur et des capacités intellectuelles • Surveillance de troubles du comportement 	
CONSULTATION ORTHOPEDIQUE / NEUROCHIRURGICALE	Suivi systématique : <ul style="list-style-type: none"> • En cas de scoliose • En cas d'hydrocéphalie • En cas de syndactylies, polydactylie post axiale 	En fonction de l'évolution
CONSULTATION DERMATOLOGIQUE	+	
CONSULTATION ORL	En fonction de l'évolution et notamment en cas de fente palatine	
CONSULTATION OPHTALMOLOGIQUE	Suivi en fonction de l'atteinte initiale En cas d'évaluation normale au moment du diagnostic, un suivi systématique est proposé : <ul style="list-style-type: none"> • tous les 3 mois jusqu'à l'âge de 9 mois, • à l'âge de 3 ans, • puis tous les 3 ans 	En fonction de l'atteinte initiale En l'absence d'atteinte ophtalmologique : tous les 3 ans
CONSULTATION CARDIOLOGIQUE	Suivi cardiologique spécialisé en cas de malformation cardiaque congénitale	Suivi cardiologique spécialisé en cas de malformation cardiaque congénitale
CONSULTATION	+	+

NEUROLOGIQUE	Evaluation neuropsychologique et des compétences adaptatives	
CONSULTATION PEDOPSYCHIATRIQUE PSYCHIATRIQUE /	En fonction de l'évolution	En fonction de l'évolution
CONSULTATION CHIRURGIE VISCERALE	En cas d'hypospadias et de cryptorchidie	
CONSULTATION DE MPR	En fonction de l'évolution	
KINESITHERAPIE	En fonction de l'évolution	
ORTHOPTIE	En fonction de l'évolution	
ORTHOPHONIE	En fonction de l'évolution	
PSYCHOMOTRICITE	En fonction de l'évolution	
NEUROPSYCHOLOGUE	En fonction de l'évolution ou s'il est utile pour évaluer une orientation scolaire	
ERGOTHERAPIE	En fonction de l'évolution	
PSYCHOLOGUE	En fonction de l'évolution	

Tableau 8 : Suivi multidisciplinaire du syndrome CHILD.

	Suivi < 18 ans	Suivi > 18 ans
CONSULTATION DANS UN CENTRE DE REFERENCE OU DE COMPETENCES MALADIES RARES (maladies osseuses constitutionnelles, anomalies du développement)	Suivi systématique annuel	Suivi systématique tous les 2-3 ans
BILAN GENETIQUE • Conseil génétique		+
CONSULTATION PEDIATRIQUE	Mensuel tous les mois jusqu'à 9 mois puis tous les 3 mois jusqu'à 2 ans. Ensuite, sur la base de l'évolution. Suivi systématique : <ul style="list-style-type: none"> • Surveillance de la croissance staturale • Surveillance d'une éventuelle scoliose • Surveillance du développement psychomoteur et des capacités intellectuelles 	
CONSULTATION ORTHOPEDIQUE / NEUROCHIRURGICALE	Suivi systématique : <ul style="list-style-type: none"> • En cas d'inégalité des membres • En cas de scoliose • En cas de syndactylies, polydactylie post axiale, raideurs articulaires 	En fonction de l'évolution
CONSULTATION DERMATOLOGIQUE	+ (par ex. annuelle)	En fonction de l'évolution et en cas de traitement des lésions cutanées
CONSULTATION ORL (audition)	Suivi audiophonologique (jusqu'à l'âge de 6 ans si dépistage auditif rassurant)	En fonction de l'évolution
CONSULTATION CARDIOLOGIQUE	Suivi cardiologique spécialisé en cas de malformation cardiaque congénitale	Suivi cardiologique spécialisé en cas de malformation cardiaque congénitale
CONSULTATION NEUROLOGIQUE	Evaluation neuropsychologique et des compétences adaptatives	En fonction de l'évolution
CONSULTATION NEPHROLOGIQUE	En fonction de l'évolution	En fonction de l'évolution
CONSULTATION PNEUMOLOGIQUE	En fonction de l'évolution	En fonction de l'évolution
CONSULTATION DE MPR	En fonction de l'évolution	En fonction de l'évolution
KINESITHERAPIE		

ORTHOPTIE	En fonction de l'évolution
ORTHOPHONIE	
PSYCHOMOTRICITE	
NEUROPSYCHOLOGUE	En fonction de l'évolution ou s'il est utile pour évaluer une orientation scolaire
ERGOTHERAPIE	En fonction de l'évolution
PSYCHOLOGUE	

Annexe 5. Cartes d'urgence

CARTE D'URGENCE Chondrodysplasie ponctuée liée à l'X de type I

<p>Personnes à prévenir en priorité</p> <p>Mme/M. : Tél. :</p> <p>Mme/M. : Tél. :</p> <p>Médecin traitant : Tél. :</p> <p>Centre de suivi : Tél. :</p> <p>Spécialiste référent : Tél. :</p>   	 <p>maladies rares</p> <p>CARTE D'URGENCE EMERGENCY CARD</p> <p>En raison d'une Chondrodysplasie ponctuée liée à l'X de type I (CDPX1)</p> <p>Nom :</p> <p>Prénom :</p> <p>Date de naissance : / /</p> <p>Directives anticipées <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p> Informations 1^{ères} urgences :</p>  <p>Orpha 79345</p>
--	--

<p>INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU PATIENT</p> <p><input type="checkbox"/> Atteinte ophtalmologique :</p> <p><input type="checkbox"/> Atteinte auditive :</p> <p><input type="checkbox"/> Atteinte neurodéveloppementale :</p> <p><input type="checkbox"/> Atteinte squelettique :</p> <p><input type="checkbox"/> Hypoplasie nasomaxillaire</p> <p><input type="checkbox"/> Atteinte rachidienne : <input type="checkbox"/> Scoliose <input type="checkbox"/> Sténose de la moelle cervicale</p> <p><input type="checkbox"/> Instabilité jonction crano vertébrale <input type="checkbox"/> Myélopathie</p> <p><input type="checkbox"/> Autre atteinte malformative :</p> <p><input type="checkbox"/> Atteinte respiratoire :</p> <p><input type="checkbox"/> Calcifications des voies aériennes. Localisation :</p> <p><input type="checkbox"/> Apnées <input type="checkbox"/> Autre :</p> <p><input type="checkbox"/> Atteinte cardiaque :</p>	<p>EN CAS DE PRISE EN CHARGE OPERATOIRE</p> <p>Bilan de la perméabilité des voies aériennes. Attention particulière au positionnement du patient en cas d'instabilité de la jonction crano vertébrale.</p> <p>TRAITEMENT ET INFORMATIONS DIVERSES</p> <p><input type="checkbox"/> Allergies :</p> <p>Traitements médicamenteux :</p> <p>Autres informations :</p> <p>Pour en savoir plus : Numéro Orpha 79345 Mise à jour le / /</p>
---	---

CARTE D'URGENCE Syndrome de Conradi-Hünemann

<p>Personnes à prévenir en priorité</p> <p>Mme/M. : Tél. :</p> <p>Mme/M. : Tél. :</p> <p>Médecin traitant : Tél. :</p> <p>Centre de suivi : Tél. :</p> <p>Spécialiste référent : Tél. :</p>   	 <p>maladies rares</p> <p>CARTE D'URGENCE EMERGENCY CARD</p> <p>En raison d'un syndrome de Conradi-Hünemann (Chondrodysplasie ponctuée liée à l'X de type 2)</p> <p>Nom :</p> <p>Prénom :</p> <p>Date de naissance : / /</p> <p>Directives anticipées <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p> Informations 1^{er} urgences :</p>  <p>Orpha 35173</p>
<p>INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU PATIENT</p> <p><input type="checkbox"/> Atteinte dermatologique :</p> <p><input type="checkbox"/> Atteinte ophtalmologique :</p> <p><input type="checkbox"/> Atteinte auditive :</p> <p><input type="checkbox"/> Atteinte squelettique :</p> <p><input type="checkbox"/> Atteinte rachidienne :</p> <p><input type="checkbox"/> Scoliose <input type="checkbox"/> Retardissement fonction cardio-respiratoire</p> <p><input type="checkbox"/> Sténose de la moelle cervicale <input type="checkbox"/> Syringomyélie</p> <p><input type="checkbox"/> Myélopathie</p> <p><input type="checkbox"/> Inégalité de longueur des membres :</p> <p><input type="checkbox"/> Limitation articulaire :</p> <p><input type="checkbox"/> Hypoplasie nasomaxillaire</p> <p><input type="checkbox"/> Autre :</p> <p><input type="checkbox"/> Autre atteinte malformative :</p>	<p>TRAITEMENT ET INFORMATIONS DIVERSES</p> <p><input type="checkbox"/> Allergies :</p> <p>Traitements médicamenteux :</p> <p>Autres informations :</p> <p>Pour en savoir plus : Numéro Orpha 35173 Mise à jour le / /</p>

CARTE D'URGENCE Syndrome CHILD

Personnes à prévenir en priorité

Mme/M. : Tél. :

Mme/M. : Tél. :

Médecin traitant : Tél. :

Centre de suivi : Tél. :

Spécialiste référent : Tél. :



orphanet



CARTE D'URGENCE
EMERGENCY CARD

En raison d'un **syndrome CHILD**

Nom :

Prénom :

Date de naissance : / /

Directives anticipées Oui Non



Informations 1^{res} urgences :



Orpha 139

INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU PATIENT

Atteinte dermatologique :

Atteinte auditive :

Atteinte ophtalmologique :

Atteinte squelettique :

Anomalie réductionnelle des membres :

Malformations des extrémités :

Anomalies thoraciques :

Scoliose :

Limitations mouvements articulaires :

Autre atteinte squelettique :

Autre atteinte malformative :

TRAITEMENT ET INFORMATIONS DIVERSES

Allergies :

Traitements médicamenteux :

.....

.....

Autres informations :

.....

.....

Pour en savoir plus : Numéro Orpha 139 Mise à jour le / /

CARTE D'URGENCE Syndrome MEND

Personnes à prévenir en priorité

Mme/M. : Tél. :

Mme/M. : Tél. :

Médecin traitant : Tél. :

Centre de suivi : Tél. :

Spécialiste référent : Tél. :



orphanet



CARTE D'URGENCE
EMERGENCY CARD

En raison d'un **syndrome MEND**

Nom :

Prénom :

Date de naissance : / /

Directives anticipées Oui Non

Informations 1^{ères} urgences :



Orpha 401973

INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU PATIENT

Atteinte squelettique :

Atteinte dermatologique :

Atteinte neurologique :

Déficience intellectuelle Troubles du comportement Épilepsie

Malformation cérébrale :

Atteinte ophtalmologique :

Atteinte cardiaque :

Atteinte urogénitale :

Autre atteinte :

TRAITEMENT ET INFORMATIONS DIVERSES

Allergies :

Traitements médicamenteux :

.....

.....

MOYENS DE COMMUNICATION

Compréhension : Oui Difficilement Non

Expression : Oui Difficilement Non

Outils de communication : Pictos/photos Français signé Pointage

Autre :

Pour en savoir plus : Numéro Orpha 401973 Mise à jour le / /

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.jdcr.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, Poiaras 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, Nugues 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-Hünermann 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-Hünermann-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, Puzner 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, Karbasyian 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.jdcr.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, Dauge 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 chondrodystrophy 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/mgg3.1173. 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, Gillissen-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, Metzner 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, Piskazek 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-Hünermann-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. Umranikar 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, Giannouli-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, Fraitag 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, Fraitag 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, 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.
 56. 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.
 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 brachytelephalangi 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 Brachytelephalangi 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, Bénéteau 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-Hünemann-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, Kučinskis 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, Kučinskis 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.bbali.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-Hünemann-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. Brachytelephalangi 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 GGXX 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.jdcr.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.