

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de Townes – Brocks

Texte du PNDS

**Centre de Référence Maladies Rares « Surdités
Génétiques » CHU Lille**

**Centre de Référence Maladies Rares « Anomalies du
développement » CHU Lille**

Décembre 2023

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	5
Texte du PNDS	8
1 Introduction	8
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	9
3 Diagnostic et évaluation initiale	10
3.1 Objectifs.....	10
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	10
3.3 Circonstances de découverte.....	10
3.3.1 Découverte anténatale.....	10
3.3.2 Découverte post-natale.....	12
3.4 Confirmation moléculaire.....	16
3.5 Diagnostics différentiels.....	17
3.6 Evaluation initiale.....	18
3.6.1 Interrogatoire et examen général.....	18
3.6.2 Anomalies des extrémités.....	19
3.6.3 Manifestations ORL.....	20
3.6.4 Malformations anorectales.....	21
3.6.5 Atteinte rénale.....	21
3.6.6 Malformations cardiaques.....	22
3.6.7 Atteinte ophtalmologique.....	22
3.6.8 Atteinte endocrinienne.....	22
3.6.9 Atteinte génitale.....	22
3.7 Evaluation de la sévérité et du pronostic.....	23
3.8 Annonce du diagnostic et information du patient.....	23
3.9 Conseil génétique.....	25
4 Prise en charge	26
4.1 Objectifs.....	26
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	26
4.3 Prise en charge médico-chirurgicale.....	26
4.3.1 Chirurgie orthopédique.....	26
4.3.2 Prise en charge ORL.....	29
4.3.3 Chirurgie viscérale.....	30
4.3.4 Prise en charge rénale.....	31
4.3.5 Prise en charge en Médecine Physique et Réadaptation (MPR).....	31
4.3.6 Chirurgie cardiaque / cathétérisme cardiaque.....	32
4.3.7 Prise en charge ophtalmologique.....	32
4.3.8 Prise en charge endocrinienne.....	33
4.3.9 Prise en charge de l'hypospadias et de la cryptorchidie.....	33
4.4 Prise en charge paramédicale.....	33
4.4.1 Ergothérapie.....	33
4.4.2 Orthophonie.....	33
4.4.3 Audioprothésiste.....	34
4.4.4 Psychologie.....	34
4.5 Prise en charge médico-sociale.....	36
4.6 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas).....	37
4.7 Recours aux associations de patients.....	39
5 Suivi	40
5.1 Objectifs.....	40

5.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	40
5.3	Rythme et contenu des consultations	40
5.3.1	Suivi orthopédique	40
5.3.2	Suivi ORL	41
5.3.3	Suivi ano-rectal	41
5.3.4	Suivi rénal	41
5.3.5	Suivi cardiaque	41
5.3.6	Suivi ophtalmologique	42
5.3.7	Suivi endocrinien	42
5.4	Prise en charge de la grossesse	42
Annexe 1. Liste des participants		44
Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients.....		45
Filières de santé impliquées :		45
Liste des centres maladies rares rattachés à ces filières, par région, par établissement et par ordre alphabétique :		46
	Auvergne-Rhône-Alpes.....	46
	Bourgogne-Franche-Comté	50
	Bretagne	52
	Centre-Val de Loire.....	54
	Grand-Est	55
	Hauts-de-France	59
	Ile-de-France.....	61
	Normandie	67
	Nouvelle-Aquitaine.....	70
	Occitanie	72
	Pays de la Loire	74
	Provence-Alpes-Côte d'Azur	76
	Guadeloupe	78
	Guyane	78
	Martinique	78
	Réunion	79
Associations de patients :		80
Annexe 3. Diagnostics différentiels		81
Annexe 4. Classification de Wassel des polydactylies pré-axiales		82
Annexe 5. Classification de Buck Gramko des pouces triphalangés		83
Annexe 6. Classification de Bauth des hypoplasies du pouce		84
Annexe 7 – Classification des pieds bots de Dimeglio (tirée de Tripathy et al.).....		85
Annexe 8. Synthèse du bilan initial et du suivi du syndrome de Townes Brocks		86
Références bibliographiques		88

Liste des abréviations

ACTH	Hormone Adreno Cortico Trophique
AESH	Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap
ALD	Affection de Longue Durée
AMH	Hormone Anti-Mullerienne
CAKUT	Congenital Anomaly of the Kidney and Urinary Tract
CAMSP	Centres d'action médico-sociale précoce
CCMR	Centre de Compétence Maladies Rares
CIA	Communication Inter-Auriculaire
CIV	Communication Inter-Ventriculaire
CPDPN	Centre PluriDisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
dB	Décibels
DHEA	Déhydroépiandrostérone
DPN	Diagnostic prénatal
DPI	Diagnostic pré-implantatoire
ETP	Education Thérapeutique du Patient
FISH	Fluorescent In Situ Hybridization
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Hypertension Artérielle
IMG	Intrruption Médicale de Grossesse
MAR	Malformation Ano-Rectale
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MPR	Médecine Physique et Réadaptation
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
SA	Semaines d'aménorrhée
SAFEP	Service d'Accompagnement Familial et d'Education Précoce
SALL1	SAL-Like 1
SDHEA	Sulfate de déhydroépiandrostérone
SESSAD	Service d'Education et de Soins Spécialisés A Domicile
SRY	Sex-determining region of Y chromosome
SSEFIS	Service de Soutien à l'Education Familiale et à l'Intégration Scolaire
TDAH	Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
TSH	Thyréostimuline

Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome de Townes-Brocks est une maladie rare d'origine génétique. A ce jour, environ 200 patients, caractérisés d'un point de vue moléculaire, ont été rapportés dans la littérature. Ce syndrome se caractérise par la présence d'une **triade clinique : malformation ano-rectale, malformation des pouces et dysplasie des oreilles, pouvant être associées à d'autres signes cliniques**, notamment une atteinte rénale, une surdité, des malformations des membres inférieurs ou cardiaques, ou une atteinte génitale chez le garçon. Le diagnostic est évoqué, le plus souvent, en période néonatale ou au cours de l'enfance devant l'association syndromique avec ou sans antécédents familiaux, mais peut aussi être évoqué à l'âge adulte notamment dans le cadre de l'atteinte rénale. Il est rare que le diagnostic puisse être établi en période anténatale en dehors de toute histoire familiale (essentiellement par la mise en évidence de malformations cardiaques ou rénales non spécifiques mais aussi d'un retard de croissance intra-utérin).

La **malformation ano-rectale** est retrouvée chez 69% des patients, majoritairement dans une forme basse. Un avis précoce dans les 48 premières heures de vie auprès d'une équipe experte est indispensable afin de valider une éventuelle indication opératoire. Le suivi, adapté à la sévérité de la malformation, doit être poursuivi jusqu'à l'âge adulte, le retentissement fonctionnel étant variable d'un patient à l'autre, notamment en fonction des malformations associées. Une IRM médullaire peut être réalisée pour évaluer l'existence ou non d'un dysraphisme spinal occulte associé (non classiquement rapporté dans le syndrome de Townes-Brocks).

L'**atteinte des pouces** (76%) consiste principalement en une polydactylie pré-axiale (pouces bifides) (47%) et des pouces triphalangés (29%), plus rarement des pouces hypoplasiques (8%). Sa prise en charge est médico-chirurgicale puisqu'elle pourra justifier d'une chirurgie orthopédique de l'enfant aux alentours d'un an, en fonction des atteintes, et devra être complétée d'une prise en charge rééducative par ergothérapie notamment. Le suivi sera adapté aux malformations et résultats de la chirurgie.

L'**atteinte ORL** comporte des oreilles externes (ou pavillons) dysplasiques (82%) et une surdité (67%), le plus souvent neurosensorielle, congénitale ou d'apparition plus tardive et de sévérité variable, pouvant nécessiter un appareillage. La surdité peut apparaître à différents âges et s'aggraver. Elle justifie d'une surveillance audiométrique régulière pour tous les patients, au minimum tous les 6 mois dans les premières années de vie puis tous les ans. En cas de surdité, une évaluation orthophonique et une rééducation précoce devront être réalisées. La dysplasie des oreilles externes (ou pavillons) peut être prise en charge chirurgicalement en fonction des souhaits du patient, classiquement à partir de 8-10 ans.

L'**atteinte des membres inférieurs** concerne 49% des patients et est variable : pieds bots (5%), pieds plats, syndactylie, chevauchement et clinodactylie des orteils. Le diagnostic clinique de pieds bots doit conduire à une consultation rapide auprès d'un chirurgien orthopédiste pédiatrique, la prise en charge débutant précocement après la naissance avec un suivi tout au long de la croissance par la suite. Les autres atteintes ne nécessitent souvent pas de prise en charge chirurgicale.

L'**atteinte rénale** concerne 55% des patients. Elle est secondaire à des anomalies de développement des reins et/ou des voies urinaires conduisant à une hypodysplasie rénale avec ou sans uropathie associée, avec risque d'insuffisance rénale dans l'enfance ou à l'âge adulte. Elle justifie d'une surveillance clinique, biologique et radiologique régulière : dosage de la créatinémie sanguine, recherche d'une microalbuminurie et échographie. L'insuffisance rénale (29%) est de sévérité variable, pouvant évoluer jusqu'à l'insuffisance rénale terminale.

Sa prise en charge ne diffère pas d'une prise en charge classique (néphroprotection, traitement conservateur, dialyse, transplantation).

L'**atteinte génitale** est retrouvée chez 26% **des garçons** et consiste principalement en un hypospadias, plus rarement une cryptorchidie, nécessitant un bilan hormonal en période néonatale en fonction de l'atteinte. En cas de cryptorchidie persistante au-delà de 6 mois de vie, le nourrisson sera adressé en chirurgie pédiatrique pour envisager une descente testiculaire chirurgicale vers 12 mois. En cas d'hypospadias postérieur, si la famille est demandeuse d'une prise en charge chirurgicale, la temporalité devra être discutée avec le centre de référence. Un suivi sera à effectuer en période pubertaire pour évaluer le fonctionnement testiculaire en cas de cryptorchidie bilatérale ou d'hypospadias postérieur.

Les **malformations cardiaques** touchent 18% des patients. Il s'agit le plus souvent de persistance du canal artériel, communication inter-auriculaire ou ventriculaire, voire plus rarement de tétralogie de Fallot, pouvant parfois être dépistées lors des échographies prénatales. En fonction de l'atteinte, la prise en charge pourra être médicale et/ou chirurgicale.

De même, les **atteintes endocriniennes** (13%) sont plus rares mais justifient d'un suivi systématique, par dosage des hormones thyroïdiennes et surveillance de la croissance staturo-pondérale. L'hypothyroïdie sera traitée par supplémentation hormonale. La prise en charge du retard de croissance est variable suivant son étiologie.

L'**atteinte oculaire**, en dehors des anomalies de la réfraction, est retrouvée chez 12% des patients. Il s'agit essentiellement de strabisme de type syndrome de Stilling-Duane et de colobomes. Le dépistage ophtalmologique doit être systématique. Le suivi et le traitement ultérieurs sont fonction des anomalies dépistées lors du premier examen.

Une atteinte cognitive (retard psychomoteur, déficience intellectuelle) a pu être observée chez environ 5% des patients, souvent en présence de comorbidités.

Le diagnostic clinique du syndrome de Townes-Brocks peut être évoqué par le généticien clinicien ou par le spécialiste d'organe dans le cadre d'une association malformative ou d'antécédents familiaux évocateurs, ou de façon inattendue lorsque le patient présente une forme d'aspect isolée, avec signes mineurs méconnus. Il peut être confirmé par l'identification d'une variation génomique pathogène (ou probablement pathogène) hétérozygote du **gène SALL1**. L'absence de mise en évidence d'une variation causale dans le gène *SALL1* n'exclut pas nécessairement le diagnostic lorsque le tableau clinique et/ou l'histoire familiale sont très évocateurs.

A ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique du syndrome de Townes-Brocks. La prise en charge repose donc sur un traitement symptomatique des atteintes et une surveillance régulière afin de prendre en charge précocement les atteintes éventuelles. La prise en charge pluridisciplinaire dans un **Centre de Référence ou de Compétence Maladies Rares (CRMR ou CCMR)** est indispensable.

Sur le plan du conseil génétique, il s'agit d'une pathologie de transmission autosomique dominante avec une pénétrance complète mais dont l'expressivité inter- et intra-familiale est très variable. Un patient présentant un syndrome de Townes-Brocks a donc 50% de risque de transmettre la maladie à sa descendance, quelqu'en soit le sexe. Cependant, de par l'expressivité très variable de la maladie, il n'est pas possible de prédire *a priori* la sévérité de la maladie.

Cette **grande variabilité d'expression** peut également retarder le diagnostic, en particulier devant des formes incomplètes ou du fait d'une méconnaissance de ce syndrome. L'adressage au généticien clinicien et aux centres de référence/compétence maladies rares

est donc primordial pour tout patient présentant une association malformative ou des antécédents familiaux malformatifs. L'examen clinique et le bilan malformatif permettront d'orienter les investigations génétiques et, éventuellement, d'évoquer des diagnostics différentiels.

L'annonce diagnostique doit être réalisée par des professionnels spécialisés dans un Centre de Référence ou de Compétence Maladies Rares. Un soutien psychologique doit être proposé au patient et à sa famille. Le médecin traitant peut adresser en consultation de conseil génétique les parents d'un enfant atteint ou l'individu atteint lui-même, en cas de projet parental. Cette consultation permettra d'évaluer le risque de récurrence de la pathologie et d'informer les patients sur les éventuelles possibilités de diagnostic prénatal ou diagnostic préimplantatoire (si diagnostic moléculaire précédemment établi) selon l'avis du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN).

Le rôle du médecin traitant consiste à :

- Adresser à une consultation de génétique clinique tout patient présentant une association malformative (au moins 2 atteintes) ou une surdité ou atteinte rénale isolée précoce,
- Participer à la coordination de l'accompagnement multidisciplinaire en lien avec le centre de référence ou de compétence de proximité,
- Assurer le suivi médical, tout au long de la croissance et du développement et, si besoin, adresser le patient vers le centre de référence ou de compétence de proximité,
- Assurer la surveillance des complications de la maladie en lien avec les équipes référentes,
- Adresser à une consultation de conseil génétique le patient, ou tout apparent e symptomatique ou non, ayant un projet de grossesse.

Informations complémentaires et contacts utiles

- Orphanet : <http://www.orpha.net>
- GeneReviews (anglais) : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1445/>
- Centres de référence et de compétence (liste en annexe 2)
- Filières de santé maladies rares (liste en annexe 2)
- Associations (liste en annexe 2)

Texte du PNDS

1 Introduction

Le syndrome de Townes-Brocks est une pathologie génétique rare de transmission autosomique dominante de sévérité très variable. La prévalence exacte n'est pas connue. Elle a été estimée à 1/250 000 naissances en Espagne sur des données datant de 1976 à 1997. Ce syndrome est caractérisé historiquement par une triade clinique : malformation ano-rectale, malformation des pouces (polydactylie pré-axiale, pouce triphalangé essentiellement) et oreilles externes dysplasiques (hélix mal ourlé, microtie, tubercule pré-tragien, fistule pré-hélicéenne...). Les patients peuvent présenter d'autres signes cliniques notamment une surdité et des anomalies rénales (hypodysplasie, insuffisance rénale) pour les plus fréquentes mais aussi des malformations cardiaques, génitales, une hypothyroïdie et des anomalies oculaires, entre autres, pour les moins fréquentes. De par l'expressivité très variable de ce syndrome, inter- et intra-familiale, tous les patients ne présentent pas tous les signes précédemment cités, y compris la triade clinique historiquement décrite.

Les conséquences fonctionnelles du syndrome sont variables selon les atteintes (atteinte des pouces, audition), et le pronostic est habituellement lié à la présence et à la sévérité d'une atteinte cardiaque ou rénale éventuelle. L'atteinte rénale et la surdité peuvent apparaître au cours de l'évolution.

Nous avons mené, dans le cadre du travail de rédaction de ce PNDS, une analyse de la littérature (28/06/2023) nous ayant permis de colliger les informations cliniques et moléculaires de 188 patients issus de 115 familles présentant un syndrome de Townes-Brocks confirmé sur le plan moléculaire, publiés entre 1999 (lorsque le syndrome de Townes-Brocks a été associé au gène *SALL1*) et 2023. Les fréquences de chaque signe clinique sont précisées ci-dessous, par ordre de fréquence :

- Dysplasie des oreilles externes (anomalies de l'hélix et tubercules pré-tragiens notamment) : 82% (147/179),
- Malformation des pouces (polydactylie pré-axiale ou pouce triphalangé pour la majorité, pouces hypoplasiques, autres) : 76% (139/184),
- Malformation ano-rectale : 69% (123/178),
- Surdité, le plus souvent neurosensorielle, légère à modérée, pouvant être évolutive : 67% (121/180),
- Malformations des membres inférieurs (pieds bots, syndactylie, ...) : 49% (87/179),
- Anomalies de développement des reins et des voies urinaires (hypodysplasie rénale, agénésie, reflux vésico-urétéraux) : 55% (100/182), pouvant conduire à l'insuffisance rénale chronique : 29% (50/175),
- Atteinte génitale chez le garçon (hypospadias, cryptorchidie, autres) : 26% (23/87),
- Malformations cardiaques (communication inter-auriculaire ou inter-ventriculaire, persistance du canal artériel, plus rarement tétralogie de Fallot) : 18% (32/181),
- Atteinte endocrinienne (hypothyroïdie le plus souvent congénitale, retard de croissance staturale lié à une insuffisance rénale ou non, autres) : 13% (23/179),
- Retard psychomoteur, déficience intellectuelle : respectivement, 6% (11/170) et 5% (9/170), souvent dans un contexte de co-morbidités (malformation cardiaque, insuffisance rénale, ...),
- Atteinte des nerfs crâniens (y compris le syndrome de Stilling-Duane) : 7% (12/171).

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 du syndrome de Townes-Brocks. 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.

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 du syndrome de Townes-Brocks. 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) est disponible sur le site internet de la HAS.

Nous soulignons ici que le diagnostic et la prise en charge des différentes atteintes observées dans le syndrome de Townes Brocks ne diffèrent pas de leur prise en charge lorsqu'elles sont observées de façon isolées. Certaines d'entre elles ont d'ailleurs fait l'objet de PNDS spécifiques sur lesquels les rédacteurs de ce PNDS se sont appuyés : [PNDS Malformations ano-rectales isolées : diagnostic et prise en charge de la naissance à l'âge de 6 ans](#), [PNDS Aplasie majeure d'oreille](#), [PNDS Maladie rénale chronique de l'enfant](#) et [PNDS Prise en charge de la main bote radiale](#).

Le but de ce PNDS a donc été de centraliser les différentes prises en charges au sein d'un même document afin de faciliter la prise en charge multidisciplinaire de ces patients et de préciser certaines spécificités issues de l'étude de la littérature.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Evoquer le diagnostic devant la triade clinique et/ou une histoire personnelle ou familiale évocatrice
- Identifier la cause de l'association malformative
- Réaliser un bilan malformatif exhaustif pour aider au diagnostic de syndrome de Townes Brocks ou orienter vers un diagnostic différentiel
- Etablir un diagnostic moléculaire pour préciser le conseil génétique
- Dépister précocement les atteintes pour une prise en charge adaptée

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- Biologiste moléculaire
- Cardiopédiatre
- Chirurgien orthopédiste pédiatrique
- Chirurgien viscéral pédiatrique
- Endocrinopédiatre
- Généticien clinicien
- Gynécologue - obstétricien
- Néphrologue pédiatrique et adulte
- Ophtalmologue
- ORL audiophonologiste
- Radiologue – échographiste
- Urologue pédiatrique

3.3 Circonstances de découverte

Le diagnostic du syndrome de Townes-Brocks est évoqué sur une association syndromique, éventuellement dans un contexte familial. Néanmoins, ces manifestations peuvent être découvertes à différentes périodes de la vie, allant de la période anténatale à la vie adulte. Aucune de ces manifestations n'est spécifique du syndrome de Townes-Brocks.

3.3.1 Découverte anténatale

Les atteintes malformatives du syndrome de Townes-Brocks peuvent éventuellement être observées, au cours de la surveillance échographique habituelle de la grossesse en dehors d'antécédents familiaux, ou dans le cadre d'une surveillance échographique plus rapprochée si l'un des membres du couple est atteint. Une atteinte anténatale est rapportée dans 4% (6/160) des cas. A noter qu'il est possible que cette proportion soit sous-estimée de par les progrès de l'échographie pré-natale. **La plupart des descriptions cliniques de la littérature rapportent donc des grossesses sans particularité** (24/30 patients où le déroulement de la grossesse est détaillé, 154/160 patients pour lesquels l'observation clinique est suffisamment détaillée pour penser qu'une manifestation anténatale aurait été précisée si elle était présente). Les atteintes rapportées dans la littérature (6 patients) correspondaient principalement à un retard de croissance intra-utérin (RCIU), et des malformations rénales ou cardiaques (tétralogie de Fallot). Une description fœtopathologique (27 SA) rapporte un syndrome polymalformatif sévère (aplasie radiale, hypoplasie ulnaire, polydactylie pré-axiale, anomalies de la segmentation vertébrale, fente labio-palatine, RCIU, malformations cérébrales, agénésie rénale unilatérale, tétralogie de Fallot, dysmorphie avec oreilles dysplasiques, malformation ano-rectale) en lien avec une très grande délétion en 16q11.2q21 emportant de nombreux gènes dont *SALL1*, sans doute à l'origine de ce tableau

particulièrement sévère avec des signes atypiques (malformations cérébrales, fente labio-palatine, ...).

A ce jour, en France, la réalisation d'analyses génétiques en période prénatale est décidée en commission pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, en fonction des signes d'appel échographiques et de l'histoire personnelle et familiale du couple. Elles peuvent être chromosomiques (analyse chromosomique sur puce à ADN à la recherche de déséquilibre génomique) ou, éventuellement, géniques (étude de l'exome, correspondant aux régions codantes de l'ensemble des gènes). A l'heure actuelle, le diagnostic anténatal de syndrome de Townes Brocks reste rarissime en dehors d'un contexte familial. Cependant, la tendance est à l'élargissement des indications des analyses géniques en période prénatale, ce qui augmentera certainement le nombre de diagnostics prénataux de ce syndrome.

Anomalies des extrémités

Les malformations orthopédiques des extrémités rencontrées dans le syndrome de Townes-Brocks, notamment le pied bot varus équin mais également certaines anomalies du pouce, peuvent faire l'objet d'un diagnostic anténatal. La déformation du pied en varus équin est le plus souvent dépistée lors de l'échographie du 2^e trimestre, parfois plus tôt. Sur une coupe échographique de la jambe de profil, le pied apparaît normalement également de profil formant un angle de 90° avec la jambe. En cas de pied bot varus équin, c'est la face plantaire du pied qui est visible. Le taux de dépistage échographique des pieds bots, toutes étiologies confondues, est assez élevé, de l'ordre de 80 à 90%. Cependant la valeur prédictive positive de l'échographie reste faible. La main est plus difficile à analyser car souvent fermée au moment de l'échographie du 2^e trimestre. Cependant, le comptage des doigts et métacarpiens, s'il est possible, pourra éventuellement détecter une polydactylie pré-axiale ou une aplasie du pouce. Si ces anomalies sont suspectées, une consultation anténatale auprès d'un chirurgien orthopédiste pédiatre sera proposée aux parents pour présenter les différentes possibilités de traitement et l'âge approximatif de leur réalisation. Ces prises en charge seront précisées après la naissance de l'enfant par une évaluation clinique et radiographique.

Malformations ano-rectales

Malgré les progrès de l'imagerie prénatale, le diagnostic antenatal des malformations anorectales (MAR) reste rare : de diagnostic direct, en l'absence de complexe sphinctérien anorectal visible en échographie dans les formes hautes avec fistule recto urinaire chez le garçon ou bien fistule recto vaginale ou malformation cloacale chez la fille, ou le plus souvent, de façon indirecte, en raison de malformations associées éventuelles : dilatation des voies urinaires, anomalies génitales, dilatation digestive, entérolithiases.... Dans le syndrome de Townes-Brocks, la MAR est le plus souvent une forme basse, donc de diagnostic postnatal. Dans les formes plus sévères, les parents doivent être reçus par un chirurgien viscéral pédiatrique d'un centre expert (réseau MAREP), en consultation prénatale ou post natale précoce, pour évoquer la prise en charge chirurgicale à la naissance et le pronostic à moyen et long termes.

Atteintes rénales

Des anomalies du développement rénal ou des voies urinaires comme des agénésies rénales, des hypoplasies rénales (taille < - 2 DS ou < 3^e percentile), des dysplasies rénales (anomalie de la différenciation cortico-médullaire, parenchyme hyperéchogène) avec ou sans dilatations des voies urinaires, peuvent être dépistées *in utero*. La quantité de liquide amniotique peut être modifiée selon l'atteinte rénale (oligoamnios voire anamnios). En fonction des anomalies constatées, une consultation spécialisée prénatale pourra être proposée.

Malformations cardiaques

Certaines malformations cardiaques peuvent être dépistées en période anténatale, telles que la tétralogie de Fallot ou certaines communications inter-ventriculaires. Néanmoins, ces

dernières peuvent être de diagnostic difficile en échographie obstétricale. Les anomalies septales peuvent être visualisées. La suspicion de syndrome de Townes-Brocks anténatal peut faire réaliser une échographie cardiaque fœtale entre 18 et 22 SA.

3.3.2 Découverte post-natale

Dans le syndrome de Townes-Brocks, certaines atteintes peuvent être observées dès la naissance (malformation ano-rectale, des extrémités, des oreilles externes ou cardiaque) alors que d'autres pourront être d'apparition ou de diagnostic plus tardifs. Il existe une grande variabilité d'expression, même intra-familiale.

D'après les données de la littérature, 65% (91/141) des patients présentent la triade clinique caractéristique (malformation des pouces, dysplasie des oreilles externes, malformation ano-rectale) associée ou non à d'autres atteintes. Cependant, d'après notre expérience et grâce à l'élargissement des indications des analyses pangénomiques, cette proportion pourrait être surestimée. En effet, le diagnostic de syndrome de Townes-Brocks peut être difficile à évoquer chez certains patients du fait de la présence d'atteintes isolées ou de l'absence de la triade clinique.

Anomalies des extrémités

Les atteintes orthopédiques des extrémités sont fréquentes dans le syndrome de Townes-Brocks (89%, 164/184). Les **anomalies du pouce**, le plus souvent bilatérales, sont présentes dans plus de 75% des cas, notamment polydactylie pré axiale (47%), pouce triphalangé (29%) et dans une moindre part hypoplasie des pouces (8%). Il faut noter que dans les hypoplasies du pouce du syndrome de Townes-Brocks, le radius étant présent, il n'y a pas de main bote radiale associée.

Les anomalies du pied sont présentes chez la moitié des patients : le pied bot varus équin (5%), mais on retrouve également pied plat valgus (4%), syndactylie des orteils latéraux (15%), clinodactylie et chevauchement d'orteils (16%). Ces malformations sont visibles cliniquement dès la naissance, en dehors du pied plat valgus qui sera plutôt vu après la verticalisation.

Manifestations ORL

Les atteintes ORL sont fréquentes dans le syndrome de Townes-Brocks et peuvent être uni ou bilatérales. Les **atteintes morphologiques (dysplasie) de l'oreille externe** concernent environ 80% des patients (147/179). Elles peuvent inclure une aplasie du pavillon, des pavillons dysplasiés (hélix sur-repliés, anthélix hypoplasique, microtie), des conduits auditifs externes étroits voire sténosés. Les enchondromes pré-tragiens sont également très fréquents (36%). Les anomalies ossiculaires retrouvées dans le syndrome de Townes-Brocks touchent principalement la tête du marteau qui est hypoplasique ou la fenêtre ovale de forme anormale. Les anomalies de l'oreille interne peuvent concerner la cochlée, le vestibule ou le nerf cochléaire (hypoplasie cochléaire, dysplasie des canaux semi circulaires, aplasie ou hypoplasie du nerf cochléaire, dilatation de l'aqueduc du vestibule).

La **surdité** concerne plus de 65% des patients (121/180). La perte auditive peut être congénitale ou apparaître plus tardivement et est de sévérité variable. Elle est le plus souvent de type neurosensorielle affectant les hautes fréquences. Certains patients présentent une perte auditive mixte (neurosensorielle et de transmission). La perte auditive peut s'aggraver avec l'âge.

La surdité peut être diagnostiquée suite à un dépistage néonatal. Dans l'enfance, les signes d'appel devant faire réaliser des explorations auditives sont : l'absence de réponse à la voix ou de réaction au bruit ou un retard de langage (absence de babillage à 9 mois, absence de mot à 18 mois ou absence d'association de mots à 24 mois). Chez l'adulte, les explorations

auditives peuvent être motivées par une baisse de l'acuité auditive, une gêne dans le bruit ou une plainte de l'entourage (fait répéter, augmentation du volume sonore du téléviseur).

Malformations ano-rectales

Les MAR sont des malformations de l'abouchement de l'intestin terminal, dont les formes anatomiques sont variables selon les patients et/ou leur sexe. La classification actuelle reconnue (cf Orphanet) prend en compte l'anatomie de la fistule reliant le cul de sac rectal à l'appareil urinaire chez le garçon, l'appareil génital chez la fille ou le périnée dans les 2 sexes. Dans le syndrome de Townes-Brocks, ce sont le plus souvent des **formes basses**. Les MAR concernent environ 70% des patients (123/178).

Le diagnostic de MAR est clinique. La lésion est décrite anatomiquement : l'aspect de la région périnéale et du sulcus glutéal (trophicité des muscles, symétrie des reliefs musculaires), le nombre d'orifices au périnée, l'aspect et la localisation de l'orifice anal ou de la fistule si visibles (avec évaluation de la distance anus-fourchette vulvaire chez les filles à moins de 2 cm à la naissance), l'existence d'émission de méconium par un autre orifice (vaginal ou urinaire), l'existence d'une fossette anale, le caractère stimuable à la percussion du périnée du complexe sphinctérien.

Chez le garçon, l'examen périnéal comprendra l'étude de l'aspect des organes génitaux externes (bourses bifides, transposition pénoscrotale), le relief fessier, l'empreinte du pli fessier. Une forme basse est suspectée devant la présence d'une anse de seau, d'un cul de sac bombant au périnée, ou la présence d'une fistule périnéale. Une forme haute est suspectée devant un périnée sans relief, une malformation des bourses associées et la présence de méconiurie.

Chez la fille, l'examen périnéal étudiera le nombre d'orifices. En présence de 3 orifices, il s'agit d'une forme basse. On mesure la distance ano-vulvaire, et on note si l'émission des selles se fait par l'orifice anal. En présence de 2 orifices, il s'agit d'une fistule recto vaginale probable. Un seul orifice au périnée fait suspecter une malformation cloacale.

Manifestations rénales

Des **anomalies du développement des reins et/ou des voies urinaires**, aspécifiques et hétérogènes, atteignent environ 55 % des patients (100/182). Les malformations les plus fréquemment observées sont les hypo-dysplasies rénales uni ou bilatérales (32% des anomalies décrites), les dysplasies kystiques (5%) ou non kystiques, les agénésies rénales (5%) et dysplasies rénales multikystiques, les reflux vésico-urétéraux. Il est décrit des ectopies rénales (rein pelvien, en fer à cheval), des syndromes de jonction pyélo-urétérale, des hydronéphroses ou urétéro-hydronéphroses, des systèmes doubles, des diverticules vésicaux, des hypospades.

Une **insuffisance rénale** (29%) est rapportée chez environ 5 % des patients pédiatriques et 30 % des patients adultes. Elle peut être présente dès la naissance, ou survenir dans l'enfance ou à l'âge adulte. Son importance et sa progression est proportionnelle à l'importance de la réduction néphronique. Quelques cas d'insuffisance rénale sans anomalie échographique majeure, et en particulier sans uropathie, ont été rapportés.

Le diagnostic peut être fait à l'occasion d'échographies anténatales, d'une échographie rénale postnatale dans le cadre d'un bilan malformatif, d'un bilan familial, de façon fortuite, suite à des infections urinaires ou plus tardivement suite à la découverte d'une protéinurie, d'une HTA ou d'une insuffisance rénale, avec mise en évidence des malformations rénales et extra-rénales.

Les anomalies du développement des reins et des voies urinaires sont généralement associées à des atteintes extra-rénales qui permettent d'évoquer le diagnostic. Seuls 2 cas d'atteinte rénale isolée sont décrits dans la littérature.

Malformations cardiaques

Les malformations cardiaques sont présentes chez environ 20% des patients (32/181). Les malformations rapportées sont : communication inter-auriculaire, communication inter-ventriculaire, persistance du canal artériel, tétralogie de Fallot.

Elles peuvent être diagnostiquées dans le cadre d'un bilan malformatif, ou suite à un signe d'appel : cyanose néonatale, souffle cardiaque, difficultés alimentaires du nouveau-né ou nourrisson, faible prise de poids ...

La **communication inter-auriculaire (CIA)** isolée peut passer inaperçue à la naissance, voire se refermer seule dans les premiers mois de vie. Lorsque la CIA persiste, elle est souvent asymptomatique. Les symptômes à type de dyspnée d'effort apparaissent plutôt à l'âge adulte. On peut parfois entendre à l'auscultation un souffle systolique au foyer pulmonaire avec un dédoublement du B2.

La **communication inter-ventriculaire (CIV)** ou la **persistance d'un canal artériel (PCA)** peuvent également passer inaperçues à la naissance. La CIV consiste en une communication entre le ventricule gauche et le ventricule droit, entraînant un shunt gauche-droit et une hypervascularisation pulmonaire. Le canal artériel est un vaisseau dont le fœtus a besoin faisant communiquer l'aorte avec l'artère pulmonaire et qui se referme classiquement dans les premiers jours/premières semaines de vie. Lorsqu'il reste ouvert et qu'il est de taille importante, il entraîne un shunt gauche-droit (comme pour la CIV) avec une hypervascularisation pulmonaire. La plupart des communications inter-ventriculaires et persistance de canal artériel sont asymptomatiques. Des communications inter-ventriculaires de taille plus importante ou la persistance d'un canal artériel ouvert large retentissant peuvent entraîner des symptômes d'insuffisance cardiaque (détresse respiratoire, faible prise de poids, fatigue après les repas) qui apparaissent classiquement après 3 semaines de vie, lorsque les résistances vasculaires pulmonaires diminuent et que le shunt devient plus important. Plus la communication est large, moins le souffle est important. Les petites communications inter-ventriculaires produisent généralement des souffles aigus systoliques entendus au bord inférieur gauche du sternum, audibles au cours des premiers jours après la naissance. A l'inverse, les petits canaux artériels sont difficilement audibles. Les canaux artériels larges donnent un souffle continu au niveau sous-clavier gauche.

La **tétralogie de Fallot** est une malformation cardiaque rare dans le syndrome de Townes-Brocks et caractérisée par l'association de 4 signes : 1/ un obstacle de la voie d'éjection du ventricule droit de nature musculaire associée parfois à un obstacle valvulaire ou sur les branches pulmonaires, 2/ une communication inter-ventriculaire, 3/ une dextroposition de l'aorte avec l'orifice aortique "à cheval" sur la communication inter-ventriculaire, 4/ une hypertrophie du ventricule droit. Cette malformation est responsable d'un shunt droit-gauche intra-cardiaque au travers de la communication inter-ventriculaire entraînant une cyanose. La présence d'un souffle éjectionnel au foyer pulmonaire associée à la cyanose refractaire isolée oriente vers une tétralogie de Fallot. Une cyanose importante traduit une forme sévère avec voie pulmonaire étroite.

Atteinte ophtalmologique

Des anomalies ophtalmologiques sont rapportées chez 15% (27/178) des patients avec particulièrement le syndrome de Stilling-Duane et des colobomes.

Le **syndrome de Stilling-Duane** a été rapporté dans la littérature chez 5 patients (3%). Il correspond à une anomalie du développement du nerf abducens ou de son noyau pontique qui entraîne un défaut d'innervation du muscle droit latéral du côté atteint. Il en résulte un strabisme avec limitation d'abduction et une paralysie horizontale. Il entraîne une limitation congénitale des mouvements oculaires horizontaux accompagnée d'une rétraction du globe oculaire aboutissant à un rétrécissement des fentes palpébrales. La plupart des patients présentent un strabisme en position primaire et adoptent une position compensatrice de la tête pour aligner les yeux et préserver une vision binoculaire. Certains développent une amblyopie. Le syndrome de Stilling-Duane peut être classé en fonction de l'amplitude des abductions et des adductions : une abduction limitée ou absente et une adduction normale ou légèrement limitée (type I), une abduction normale ou légèrement limitée et une adduction limitée ou absente (type II), une abduction et une adduction absentes ou limitées (type III). Quasiment tous les cas rapportés dans le cadre du syndrome de Townes-Brocks présentaient un syndrome de Stilling-Duane de type I, uni- ou bilatéral.

D'autres types de syndromes de dysinnervation crânienne, plus complexes, ont été de même rapportés chez les patients avec un syndrome de Townes-Brocks. Parmi eux, les éléments du syndrome de Moebius (Syndrome de Stilling-Duane et paralysie faciale congénitale) et les symptômes de réinnervation aberrante (syncinésie de Marcus-Gunn et syndrome de larmes de crocodile).

Des **colobomes** ont également été décrits chez 4 patients (2%), le plus souvent iriens et/ou chorio-rétiniens. Il s'agit de malformations congénitales de l'œil dues à un défaut de fermeture de la fente embryonnaire de la vésicule optique aboutissant à l'absence partielle du segment concerné. Dans le cas des colobomes iriens, l'atteinte se manifeste par une forme inhabituelle de l'iris (en trou de serrure) et/ou une photophobie, sans perturbation de la vision s'ils sont isolés. Dans le cas des colobomes chorio-rétiniens, la vision peut être altérée ; ils peuvent être découverts dans le cadre d'une vision altérée ou à la suite d'un fond d'œil réalisé pour un autre motif (nystagmus, strabisme, colobome irien, etc).

Atteinte endocrinienne

Les atteintes endocriniennes concernent 13% des patients (23/179), aux premiers rangs desquelles figurent l'hypothyroïdie (6%) et le retard statural (4%).

L'**hypothyroïdie** (6%) est principalement d'origine congénitale et périphérique (dysgénésie thyroïdienne). Cette hypothyroïdie est dépistée de manière systématique sur le test de Guthrie.

Le **retard statural** (4%) peut être multifactoriel, secondaire à une insuffisance rénale, ou à un déficit en hormone de croissance. Dans la littérature, parmi les 7 enfants pour lesquels un retard de croissance est rapporté, 2 présentent une insuffisance rénale, un présente un déficit « atypique » en hormone de croissance. La recherche d'un déficit en hormone de croissance n'est pas précisée pour les 4 patients restants. D'exceptionnels cas d'hypoplasies parathyroïdiennes ont été décrits.

Atteintes génitales chez le garçon

Des atteintes génitales ont été décrites chez 26% des garçons (23/87), il s'agissait principalement d'hypospadias (22%) et/ou de cryptorchidie (6%). Les cryptorchidies semblent

être bilatérales dans la moitié des cas. Nous n'avons pas plus de données sur le type d'hypospadias.

A noter que des atteintes génitales chez la fille ont été décrites, mais demeurent exceptionnelles (2%, 2/85) : hypoplasie utéro-vaginale, utérus bifide, aplasie vaginale.

Autres

Plusieurs références rapportent un risque augmenté de **troubles du neurodéveloppement**, avec un risque de déficience intellectuelle estimé à environ 10% des patients porteurs d'un syndrome de Townes-Brocks.

Après étude de la littérature, en tenant compte des facteurs confondants (grandes délétions emportant des gènes contigus à *SALL1* ou double diagnostic, surdité en cas de retard de langage) et après exclusion des légers décalages du développement psychomoteur, 6,5% présentent un retard psychomoteur et 5% une déficience intellectuelle (respectivement, 11 et 9/168 patients avec description clinique), le plus souvent légère mais des cas sévères ont été décrits. Parmi les patients rapportés, quelques-uns présentent une forme relativement sévère du syndrome de Townes-Brocks (tétralogie de Fallot, insuffisance rénale, épilepsie etc). De plus, il faut noter que la plupart des cas publiés sont anciens et n'ont donc pas bénéficié d'analyses génétiques élargies à la recherche d'un autre diagnostic pouvant expliquer le trouble du neurodéveloppement. Il y a aussi peu de données concernant l'évolution des patients présentant un retard psychomoteur.

Une **atteinte des nerfs crâniens**, en dehors d'un syndrome de Stilling-Duane isolé (nerf abducens), a été décrite chez 5% des patients. Il s'agit le plus souvent d'une atteinte du nerf facial, parfois dans le cadre d'un syndrome de Moebius (cf atteinte ophtalmologique), plus rarement du nerf optique (de l'hypoplasie à l'absence complète).

Il existe de **nombreuses autres atteintes** décrites, plus rares que les précédentes. Nous citerons ici, entre autres, des troubles du comportement à type de Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH), des anomalies costales, une asymétrie faciale sans atteinte nerveuse, un reflux gastro-œsophagien etc.

3.4 Confirmation moléculaire

Le gène *SALL1*, localisé en 16q12.1, encode un facteur de transcription à doigt de zinc répresseur exprimé dans différents tissus, particulièrement au niveau rénal, cérébral et hépatique. Différentes études ont montré un rôle important de *SALL1*, notamment, dans le développement rénal et des membres. Chez les patients porteurs d'une variation tronquante du gène *SALL1*, la protéine tronquée *SALL1* échapperait à sa dégradation et exercerait un effet dominant négatif via son interaction avec les autres protéines *SALL*, aboutissant à une activation de gènes cibles normalement réprimés. De plus, cette protéine tronquée aurait une localisation aberrante cytoplasmique qui engendrerait des anomalies au niveau du cil primaire et une altération de la signalisation de la voie Sonic Hedgehog (*SHH*), impliquée dans le développement.

Ainsi, à ce jour, **seules les altérations du gène *SALL1* ont été impliquées dans le syndrome de Townes-Brocks** : variation pathogène ou probablement pathogène, hétérozygote, très majoritairement tronquante (104/115) dans une région préférentielle du gène ("hotspot mutationnel") ou, plus rarement, une délétion de celui-ci (11/115). En cas de

forte suspicion clinique, une analyse moléculaire ciblée de *SALL1* peut être prescrite mais, le plus souvent, à l'heure actuelle, cette analyse est effectuée avec celle d'un panel de gènes (panel de gènes impliqués dans les malformations des membres, surdité, malformations rénales, etc) incluant le gène *SALL1*. En fonction des atteintes présentées par le patient et notamment en cas de doute avec un diagnostic différentiel, une analyse moléculaire pangénomique (exome, génome) peut être proposée. Une minorité de patients présente une délétion de la totalité ou d'une partie du gène *SALL1*, qui pourra être confirmée par des techniques spécifiques. Le généticien clinicien orientera les analyses génétiques selon les techniques à disposition.

Si la variation familiale est identifiée, il est possible de tester les apparentés à risque par une analyse génétique ciblée à la recherche de la variation identifiée dans la famille.

Dans le cas d'un tableau clinique typique (présence des 3 signes cliniques de la triade), le rendement diagnostique a été estimé entre 58% (7/12, Kolhase et al. 1999) et 75% (Genereviews, Kolhase, 2007-2016). En l'absence de variation identifiée de *SALL1*, le diagnostic clinique n'est pas à remettre en question s'il est très évocateur. En effet, une anomalie de régulation de l'expression de *SALL1*, plus complexe à identifier avec les techniques actuelles, pourrait être impliquée. Néanmoins, la recherche de diagnostics différentiels doit être envisagée (cf paragraphe 3.5).

Afin d'éviter les biais liés à l'inclusion de patients atteints potentiellement d'un diagnostic différentiel non confirmé au moment de la description dans la littérature, nous nous sommes concentrés sur les patients pour qui le diagnostic était confirmé par la mise en évidence d'une anomalie de *SALL1*.

3.5 Diagnostics différentiels

L'Annexe 3 synthétise les chevauchements phénotypiques entre le syndrome de Townes-Brocks et ses principaux diagnostics différentiels.

Le **syndrome d'Okhiro** est le principal diagnostic différentiel du syndrome de Townes-Brocks. Leurs prévalences sont proches. Les signes cliniques sont communs, mais dans des proportions différentes. Le syndrome d'Okhiro est caractérisé par l'association, au premier plan, d'une atteinte radiale de sévérité variable et d'un syndrome de Stilling-Duane uni ou bilatéral (défini précédemment, page 14). L'atteinte radiale est constante et plus volontiers réductionnelle (d'une hypoplasie de l'éminence thénar à une aplasie des pouces associée ou non à une hypoplasie radiale). Des polydactylies pré-axiales et pouces triphalangés peuvent également être observés (20%). Le syndrome de Stilling-Duane est retrouvé chez 50% des patients (bilatérale dans 20% des cas). Des atteintes rénales (ectopie rénale le plus souvent, hypoplasie rénale plus rarement) et une surdité de perception ou de transmission peuvent aussi être observées. Il existe un risque d'insuffisance rénale. Plus rarement, une imperforation anale et/ou une scoliose sont rapportées. Il s'agit d'un syndrome d'origine génétique, de transmission autosomique dominante, lié aux altérations hétérozygotes du gène *SALL4* (20q13.2).

Le **syndrome de Goldenhar** est caractérisé par l'association d'une microsomie hémifaciale, d'une atteinte morphologique des différentes parties de l'oreille et éventuellement d'atteintes oculaires et vertébrales. Les atteintes de l'oreille se rapprochent de celles observées dans le syndrome de Townes Brocks : microtie, atrésie ou sténose du conduit auditif externe, appendices et/ou fistules pré-auriculaires, surdité de perception ou mixte. L'atteinte crâniofaciale, non retrouvée dans le syndrome de Townes Brocks, est généralement unilatérale : hypoplasie de la mandibule, du maxillaire, de l'os malaire ou de l'arcade

zygomatique. Des malformations cardiaques (atteintes septales, tétralogie de Fallot, dextrocardie, ...) et rénales (agénésie rénale, double uretère, ectopie rénale) peuvent être associées. L'étiologie du syndrome de Goldenhar reste le plus souvent indéterminée, certainement multifactorielle (génétique, vasculaire, environnementale). Les cas familiaux sont rares.

Le **syndrome branchio-oto-rénal** est caractérisé par l'association d'anomalies des arcs branchiaux (kystes, fistules, fentes), une surdité neurosensorielle ou mixte, des malformations de l'oreille externe et des malformations rénales (atteinte de l'appareil urinaire, hypoplasie rénale, dysplasie rénale, kystes rénaux). Sa fréquence est proche de 1/40000. La variabilité d'expression est importante. Ce syndrome, de transmission autosomique dominante, est lié aux altérations des gènes *EYA1* et *SIX1*.

Le **syndrome CHARGE** (acronyme pour Coloboma - Heart defect - choanal Atresia - Retarded growth and/or development - Genital hypoplasia - Ear anomalies) consiste en l'association variable d'un colobome, d'une malformation cardiaque conotruncale, d'une atrésie des choanes, des anomalies morphologiques des trois parties de l'oreille (externe, moyenne et interne), d'une surdité de transmission et/ou perception, d'atteinte des nerfs crâniens, d'éventuelles atteintes du système nerveux central, de retard de croissance, d'hypogonadisme et d'une hypoplasie des bulbes olfactifs. Sa fréquence est estimée à 1/15000. Il est lié aux altérations hétérozygotes de *CHD7*.

L'**association VACTERL** (acronyme pour Vertebral anomalies - Anal Atresia - Cardiovascular defects - Tracheoesophageal fistula - Esophageal atresia - Renal defects - Limb defects) est caractérisée par l'association d'anomalies vertébrales (60-80% des cas), malformation ano-rectale, malformations cardiaques, fistule trachéo-oesophagienne, malformations rénales et/ou atteintes radiales. L'étiologie de l'association VACTERL est mal connue et possiblement multifactorielle (génétique, embryofœtopathie). Sa prévalence est estimée entre 1/10000 à 1/40000 nourrissons.

L'**anémie de Fanconi** peut également se présenter comme un syndrome malformatif chez 60% des patients. L'association malformative peut alors être complétée d'un retard de croissance (40%) classiquement de début prénatal et une insuffisance médullaire précoce. Les malformations squelettiques représentent 2/3 des malformations observées, parmi lesquelles les atteintes des pouces (hypoplasiques, absents, bifides, triphalangés) et radiales sont les plus fréquentes (1/3 des patients). Des malformations rénales ou de l'appareil urinaire, ORL, ophtalmologiques, digestives, génitales, cardiaques et endocriniennes sont également décrites. Cette affection, de transmission autosomique récessive le plus souvent, présente une grande hétérogénéité génétique. Le gène *FANCA* est impliqué dans environ 60 % des cas. Sa prévalence en France est estimée à 1/300000.

Nous avons fait le choix ici de présenter les syndromes ayant au moins 2 atteintes en commun avec le syndrome de Townes-Brocks, au premier plan. Cependant, du fait de l'expressivité variable, de nombreux autres diagnostics différentiels pourraient être évoqués, notamment en cas de présentation isolée de surdité avec dysplasie des oreilles externes, de polydactylie pré-axiale ou d'anomalies congénitales des reins et des voies urinaires (CAKUT), ou d'insuffisance rénale de cause indéterminée.

3.6 Evaluation initiale

3.6.1 Interrogatoire et examen général

L'interrogatoire reprendra l'histoire personnelle du patient de la période pré-natale à la consultation, à la recherche notamment d'éléments en faveur d'un syndrome de Townes-

Brocks ou d'un diagnostic différentiel : antécédent de chirurgie cardiaque ou anale, malformations, surdité, etc. Un arbre généalogique sera à réaliser à la recherche d'une histoire familiale évocatrice : malformation des extrémités, dysplasie des oreilles, surdité, insuffisance rénale, chirurgies cardiaque ou ano-rectale, etc, avec transmission autosomique dominante. L'examen général s'attachera à évaluer la croissance staturo-pondérale et celle du périmètre crânien et le développement psychomoteur. Des signes morphologiques évocateurs, notamment la dysplasie des oreilles et la polydactylie pré-axiale seront à rechercher.

3.6.2 Anomalies des extrémités

L'évaluation initiale est effectuée par un chirurgien orthopédiste pédiatre de l'enfant, rapidement après la naissance s'il s'agit d'un pied bot, et vers l'âge de 3 mois en cas d'anomalies du pouce ou d'une anomalie mineure du pied.

Anomalies du pouce

La première consultation pourra être effectuée sans urgence dans les 3 premiers mois de vie. Ce sont souvent les parents qui sont demandeurs d'une consultation plus rapide, inquiets de la fonctionnalité et de l'aspect esthétique de la main. Un bilan radiographique complémentaire, des deux mains de face, sera nécessaire pour la première consultation auprès du chirurgien orthopédiste pédiatre afin de préciser le diagnostic et d'orienter la prise en charge.

La **polydactylie pré-axiale** est la malformation la plus fréquemment retrouvée. Il s'agit d'une véritable duplication du pouce et non de la présence de 2 pouces normaux. On utilise donc souvent le terme de pouce bifide pour la décrire. Les deux pouces présents sont hypoplasiques comparativement au pouce controlatéral. La présentation clinique est variable. Elle dépend du niveau plus ou moins proximal de la duplication, de l'aspect symétrique ou non des deux pouces, de leur convergence ou divergence, de l'existence d'un triphalangisme. La classification la plus utilisée est celle de Wassel, basée sur l'analyse du cliché radiographique de la main (Annexe 4). Il existe des malformations plus complexes et plus rares, comme les triplications, non décrites par cette classification qui ne prend pas non plus en compte l'analyse des éléments articulaires et musculo-tendineux : raideur, instabilité, motricité active.

Le praticien devra, lors de la consultation pré-opératoire, apprécier le niveau de duplication, la forme et la taille des pouces, les degrés de mobilité et de stabilité articulaire des articulations interphalangiennes, métacarpo-phalangiennes et carpo-métacarpiennes, pour orienter sa prise en charge et informer les parents de ce que l'on peut attendre ou non de la chirurgie. Une articulation raide ne deviendra pas plus mobile. On peut en revanche tenter de stabiliser une articulation instable.

Le **pouce triphalangé** correspond à un pouce qui apparaît plus long en raison de la présence d'une phalange supplémentaire intercalée au niveau de l'articulation inter phalangienne. Il est plus ou moins incliné, opposable, stable et mobile. L'aspect est donc plus ou moins proche d'un pouce ou d'un doigt, fonction de la forme de la phalange surnuméraire, des éléments articulaires et musculotendineux. La forme de la phalange sera vue sur un cliché radiographique du pouce. Buck Gramko a ainsi décrit 6 types de triphalangisme illustrés dans l'Annexe 5. L'analyse des différents éléments morphologiques, osseux et articulaires, orientera l'indication chirurgicale.

L'**hypoplasie du pouce** varie du simple raccourcissement mineur à l'absence totale de pouce. Un pouce de longueur normale, lorsqu'il est en adduction, première commissure fermée, atteint au moins 70% de la longueur de la phalange proximale de l'index. Dans le syndrome de Townes-Brocks, le radius est toujours présent. Il n'y a donc pas de main bote associée. La classification la plus utilisée est celle de Blauth présentée en Annexe 6. Comme pour les malformations précédentes, l'évaluation radio-clinique orientera la prise en charge chirurgicale

et paramédicale. Lorsque la première commissure est brève, des attelles commissurales peuvent être réalisées.

Anomalies du pied

Pour le **pied bot varus équin**, le diagnostic est clinique et ne nécessite pas d'examen complémentaire à la naissance. La première consultation doit être rapide pour débiter la prise en charge dès que possible. Néanmoins, il ne s'agit pas d'une urgence thérapeutique, le traitement pouvant débiter quelques jours après la naissance. L'arrière-pied est en varus équin, l'avant-pied en adduction supination, la déformation est raide et irréductible, ce qui la distingue d'une simple malposition en varus (pied soule) ou d'un metatarsus varus (arrière-pied normal). Différents scores existent pour évaluer la sévérité avant et en cours de traitement. Le score de Diméglio est le plus souvent utilisé. Ils n'ont pas de valeur pronostique. Les radiographies sont plutôt réalisées après la prise en charge initiale pour surveiller l'évolution du pied. Avant la marche on réalisera des clichés de face et de profil en flexion plantaire et flexion dorsale. Après la marche, des clichés du pied de face et de profil en charge. Normalement les axes du talus et du calcaneus présentent une divergence, qui augmente en flexion plantaire. Dans le pied bot varus équin, ils sont parallèles.

Pour les **autres malformations du pied**, il s'agit d'atteintes mineures ne nécessitant pas systématiquement de prise en charge thérapeutique. La consultation auprès d'un chirurgien orthopédiste pédiatre sera réalisée en fonction de la demande des parents (intervention de séparation d'une syndactylie par exemple) ou si se pose la question de mettre en place des orthèses (semelles orthopédiques ou coques talonnières pour un pied plat valgus, orthèses de séparation pour un chevauchement d'orteils).

3.6.3 Manifestations ORL

La prise en charge et le suivi des atteintes ORL observées dans le cadre du syndrome de Townes-Brocks nécessitent une évaluation par un spécialiste ORL, ainsi qu'une prise en charge multidisciplinaire pour assurer un traitement approprié. Un plateau technique avec une unité de soins adaptée aux enfants, un matériel d'évaluation orthophonique et audiométrique adulte/enfant et un matériel d'électrophysiologie sont nécessaires.

Evaluation ORL

Il faut s'efforcer d'obtenir les antécédents familiaux sur trois générations en prêtant attention aux autres membres de la famille atteints d'une malformation de l'oreille externe ou d'une surdité.

L'examen initial comprend la réalisation d'un examen ORL complet, de photographies ainsi qu'un bilan auditif adapté à l'âge. L'examen clinique recherche une anomalie des conduits auditifs externes et des pavillons ainsi que les autres malformations pouvant être associées.

Le bilan auditif précoce est fondamental pour déterminer la sévérité et le type (perception, transmission, mixte) du déficit de chaque oreille. L'évaluation auditive sera adaptée à l'âge du patient. Pour évaluer le retentissement de ces surdités évolutives sur le développement de la parole et du langage de l'enfant, il est recommandé de réaliser un bilan orthophonique.

Dans les premières semaines de vie, outre les **tests de dépistage** réalisés en maternité, l'évaluation de l'audition sera réalisée par potentiels évoqués auditifs (PEA) diagnostiques lors du sommeil physiologique, avec recherche de seuil, en conduction aérienne et éventuellement osseuse. Chez l'enfant de moins de cinq ans, il est recommandé de réaliser une **audiométrie subjective avec des tests d'audiométrie comportementale** adaptés à l'âge. Ces tests doivent être complétés par des **tests objectifs de l'audition** pour préciser et confirmer le niveau de l'atteinte auditive (OEAP, PEA ou ASSR). Chez les enfants plus âgés et chez l'adulte il est recommandé de réaliser des **tests subjectifs comprenant une audiométrie tonale**

avec recherche de seuil en conduction aérienne et osseuse avec masquage controlatéral et une audiométrie vocale au casque.

Bilan d'imagerie

L'imagerie fait partie intégrante du bilan étiologique des surdités. Celle-ci comprend selon le type de surdité, un scanner ou une IRM, voire l'association des deux. Ces imageries doivent être réalisées dans un centre spécialisé. Selon l'âge de l'enfant, une sédation ou une anesthésie générale peuvent être nécessaires.

Le **scanner des rochers** permet d'évaluer l'anatomie de l'oreille moyenne, externe et le labyrinthe osseux. **L'IRM des conduits auditifs internes** permet d'analyser le labyrinthe membraneux ainsi que les nerfs cochléo-vestibulaires et faciaux. En cas de surdité neurosensorielle, l'IRM est privilégiée et doit être pratiquée dès le plus jeune âge en particulier si la surdité est profonde pour guider l'indication d'implantation cochléaire. Le scanner est indiqué en cas de suspicion d'anomalie ossiculaire et peut être pratiqué plus tardivement en l'absence de surdité neurosensorielle. Un scanner du crâne sans injection, utile en cas d'indication de prothèse semi-implantable.

Ce bilan d'imagerie peut permettre également de rechercher des arguments en faveur de diagnostics différentiels ou des atteintes non décrites à ce jour. Les anomalies radiologiques retrouvées dans le syndrome de Townes-Brocks ne sont pas spécifiques de celui-ci. Elles peuvent être uni ou bilatérales et ne pas être symétriques.

La réalisation d'une imagerie des oreilles n'est généralement pas indiquée au cours des premières années de vie sauf en cas de surdité neurosensorielle. Dans ce cas, l'IRM des oreilles sera privilégiée.

3.6.4 Malformations anorectales

Dans les formes basses de MAR, aucun examen radiologique n'est nécessaire (en dehors du bilan malformatif complet), l'examen clinique est suffisant pour confirmer le diagnostic. Il faut évaluer la tolérance s'il existe une distension abdominale et, dans un contexte polymalformatif, tenir compte des priorités thérapeutiques. Dans une forme de MAR avec fistule recto-urinaire ou recto-génitale, une colostomie sera réalisée et une opacification par le segment d'aval sera programmée ultérieurement pour évaluer la hauteur du cul de sac rectal et visualiser l'anatomie de la fistule.

Une IRM médullaire peut être réalisée pour évaluer l'existence ou non d'un dysraphisme spinal occulte associé (non classiquement rapporté dans le syndrome de Townes-Brocks).

3.6.5 Atteinte rénale

A l'**interrogatoire**, on recherchera les antécédents familiaux de maladie rénale (malformation rénale ou des voies urinaires, infections urinaires, HTA, dialyse, transplantation), les antécédents personnels d'infection urinaire, de signes fonctionnels urinaires, protéinurie, anémie. A l'examen clinique, on évaluera la croissance staturo-pondérale (à la recherche d'une cassure de la courbe de croissance) et la tension artérielle.

Les examens complémentaires comprendront :

- Le **dosage de la créatininémie** et l'estimation du débit de filtration glomérulaire. Dans certains cas, un dosage de cystatine C complémentaire pourra être réalisé sur avis néphrologique (faible masse musculaire, dénutrition), actuellement pris en charge uniquement en milieu hospitalier.
- Le **dosage de la microalbuminurie** et de la créatininurie sur échantillon,

- Une **échographie des reins et des voies urinaires**, réalisée par un radiologue sensibilisé aux anomalies du développement rénal, pour la recherche d'anomalie de nombre, de structure et de position, ainsi que la recherche d'hyperéchogénéicité, de différenciation, de lésions kystiques et de dilatation. La taille des reins sera systématiquement mesurée et vérifiée sur les courbes de croissance adaptées. En fonction des cas, une débitmétrie, une cystographie, une scintigraphie ou parfois une uro-IRM pourront compléter le bilan sur avis uro-néphrologique.

La biopsie rénale n'est pas utile au diagnostic et les descriptions anatomo-pathologiques sont rares. Lorsqu'une biopsie est pratiquée, elle peut montrer des lésions de glomérulosclérose segmentaire et focale non spécifiques et liées à la réduction néphrotique et des lésions de dysplasie. Une autopsie néonatale a mis en évidence des lésions de dysplasie rénale kystique majeure.

3.6.6 Malformations cardiaques

L'**échocardiographie transthoracique** permet de faire le diagnostic de malformation cardiaque. En cas de communication inter-auriculaire ou communication inter-ventriculaire, elle permettra de préciser la localisation anatomique, la taille de l'anomalie et le degré de surcharge du volume auriculaire et ventriculaire. En cas de tétralogie de Fallot, l'échocardiographie montre une aorte dextroposée "à cheval" sur une large communication inter-ventriculaire. La présence d'autres communications inter-ventriculaires, notamment musculaires, sera recherchée à l'aide du doppler couleur. La taille de l'anneau pulmonaire est mesurée et l'on recherche une sténose valvulaire associée.

Une **radiographie thoracique** peut être réalisée. En cas de tétralogie de Fallot, elle peut montrer un cœur "en sabot" avec des poumons clairs.

En cas de shunt important, l'**électrocardiogramme** peut montrer une déviation de l'axe droit ou une hypertrophie ventriculaire droite.

3.6.7 Atteinte ophtalmologique

L'**examen à la lampe à fente et l'examen du fond d'œil** permettront de détecter le dermoïde épi-bulbaire, les colobomes iriens et chorio-rétiniens, les malformations de la papille optique (hypoplasie). La documentation photographique des lésions est fortement souhaitable.

L'**examen de l'oculomotricité** permettra la recherche d'un strabisme et notamment d'un syndrome de Stilling-Duane.

3.6.8 Atteinte endocrinienne

Puisque l'hypothyroïdie est principalement d'origine congénitale, celle-ci est déjà connue et la supplémentation en hormone thyroïdienne est déjà instaurée lors du syndrome de Townes-Brocks. Si l'hypothyroïdie n'est pas connue, il faudra doser la **TSH** sur un prélèvement sanguin.

Au diagnostic, il conviendra de faire un point sur la croissance de l'enfant et de réaliser les courbes de croissance. Si la croissance staturale est inférieure à -2DS, il faudra réaliser des explorations pour définir la cause de ce retard (insuffisance rénale ? déficit en hormone de croissance, hypothyroïdie mal supplémenteé ?). L'enfant pourra être adressé à l'endocrinologue pédiatre.

3.6.9 Atteinte génitale

En cas de cryptorchidie bilatérale ou d'hypospadias postérieur, un **bilan hormonal** en période néonatale (avant H36) ainsi qu'un caryotype avec recherche de la présence du gène SRY par

FISH seront réalisés. Le bilan hormonal est le suivant : testostéronémie, dihydrotestostérone, delta 4 androsténédione, SDHEA, DHEA, ACTH et AMH.

Le nouveau-né sera adressé en consultation d'endocrinologie pédiatrique et il sera discuté la réalisation d'une cinétique hormonale durant la mini puberté.

3.7 Evaluation de la sévérité et du pronostic

Le pronostic est très variable, selon la sévérité des manifestations cliniques et leurs impacts fonctionnel, social et psychologique sur la vie quotidienne. L'espérance de vie dépend essentiellement de la sévérité des malformations cardiaques et rénales.

Les malformations cardiaques associées au syndrome de Townes Brocks sont classiquement peu sévères. La persistance d'une communication inter-auriculaire ou d'un canal artériel sont généralement accessibles à une prise en charge par cathétérisme cardiaque (pose de prothèses percutanées). Les communications inter-ventriculaires qui ne se sont pas refermées spontanément peuvent nécessiter une prise en charge chirurgicale (fermeture de CIV par patch) ou éventuellement par cathétérisme cardiaque selon le type de CIV (pose de prothèse). La tétralogie de Fallot de forme régulière est classiquement prise en charge chirurgicalement entre 4 et 6 mois de vie (fermeture de la CIV par patch, resection de la sténose infundibulaire, ouverture ou non de l'anneau pulmonaire et/ou du tronc pulmonaire), avec un excellent pronostic à long terme.

Le pronostic rénal est encore mal décrit. L'insuffisance rénale est progressive et nécessite une surveillance régulière de la tension artérielle, de la protéinurie et de la clairance de la créatinine. Une insuffisance rénale terminale nécessitant dialyse ou transplantation est rapportée chez 8% des patients, mais pourrait être sous-estimée.

Le pronostic développemental est fortement lié la gravité et la précocité de la surdité qui vont conditionner l'apprentissage de la langue et les retentissements social, scolaire et cognitif.

Les corrélations génotype-phénotype sont peu étayées de par la rareté de la maladie et du fait que la plupart des variations du gène *SALL1* sont privées (variant identifié dans une seule famille). La mutation récurrente c.826T>C, p.(Arg276*) serait associée à un phénotype plus sévère avec une prévalence augmentée de cardiopathies congénitales (10/20, 50% versus 18%), notamment à type de tétralogie de Fallot ayant abouti au décès pour un patient rapporté dans la littérature. Cependant, malgré ces données, il est impossible de prédire de manière individuelle la sévérité de l'expressivité de la maladie.

3.8 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit être faite par un professionnel médical familier du syndrome, éventuellement en binôme avec un/une psychologue ou un/une infirmier(e). Cette consultation d'annonce peut être réalisée selon les recommandations publiées par l'HAS : [Guide Parcours de soins de la HAS "Annonce et accompagnement du diagnostic d'un patient ayant une maladie chronique"](#).

L'annonce d'un diagnostic quel qu'il soit, a un potentiel traumatisant. Différents facteurs influencent ce caractère plus ou moins traumatisant, comme l'histoire individuelle et familiale de celui qui la reçoit, le moment au cours duquel survient l'annonce, et la manière dont celle-ci se déroule.

Le diagnostic du syndrome de Townes-Brocks peut être évoqué en anténatal, principalement lorsque l'un des deux parents est porteur du syndrome. Le plus souvent, il a lieu en période néonatale ou au cours de l'enfance face à l'association de plusieurs symptômes évocateurs. Le diagnostic peut aussi être évoqué tardivement à l'âge adulte, notamment dans le cas d'une enquête familiale. Quoi qu'il en soit, l'annonce est une effraction dans le parcours de vie et le vécu de celui qui la reçoit. La prise en compte des aspects psychologiques est donc essentielle.

La découverte d'atteintes malformatives en anténatal (atteinte des membres, atteinte rénale ou cardiaque grave pouvant questionner la poursuite de la grossesse) génère une vive angoisse qui peut parfois totalement sidérer les représentations que se fait le couple parental de l'enfant à venir. Il y a une confrontation brutale et précoce entre cet enfant à venir que chaque parent se représente - ou enfant imaginaire - et ce fœtus présentant une malformation réelle. Les réactions peuvent être diverses. Il peut s'en suivre par exemple un désinvestissement plus ou moins important de ce fœtus. Ce fœtus avec une malformation peut provoquer une blessure narcissique profonde pour les futurs parents, et notamment pour la future mère qui peut être traversée par des émotions intenses de colère, d'injustice et par le fantasme de ne pas être une « bonne » génitrice, c'est-à-dire une femme dans l'incapacité de donner naissance à un enfant en bonne santé. A ce vécu d'incompétence parentale se greffe un sentiment de culpabilité lié à la question de la transmission génétique mais aussi à la croyance d'avoir commis une faute. Cette culpabilité imaginaire correspond à la nécessité de trouver un sens à ce qui survient. La poursuite de la grossesse peut être questionnée en fonction de la gravité des atteintes.

Parallèlement à la consultation anténatale auprès d'un chirurgien orthopédiste, d'un ORL pédiatrique, d'un néphrologue, d'un cardiologue ou tout autre spécialiste qui peut soutenir la réflexion en ayant vocation préparatoire (présentation au couple des différentes possibilités de prise en charge, âge de réalisation), l'accompagnement psychologique peut être utile pour :

- Que ces futurs parents puissent continuer de penser qu'ils attendent un bébé (investissement de la grossesse) tout en sachant qu'il aura un handicap ;
- Leur permettre éventuellement d'exprimer leurs angoisses, leurs peurs, leur culpabilité, leur ambivalence quant à la future rencontre avec ce bébé qui ne correspond plus aux projections faites par le couple.
- Aider le couple à se positionner si une interruption médicale de grossesse (IMG) est discuté avec le couple.

L'annonce à la naissance demande une vigilance particulière. La période néonatale est effectivement une période qui se caractérise par une certaine fragilité, une vulnérabilité psychique parentale et une grande sensibilité à tout ce qui peut être dit. Au cours de cette période se tissent les premiers liens physiques et psychoaffectifs, moment clé dans la formation de l'attachement. Ainsi l'annonce du syndrome, avec tout ce qu'il comporte en termes d'incertitudes, peut venir perturber ce processus d'attachement, garant du sentiment de sécurité chez l'enfant.

L'impact de l'annonce du diagnostic du syndrome de Townes-Brocks au décours de l'enfance ou à l'âge adulte n'en est pas moindre. Elle constitue également un bouleversement dans la trajectoire de vie des parents et de l'enfant, ou de l'adulte. Elle peut susciter de l'inquiétude (pouvant être majorée de par l'incertitude quant à l'évolutivité des symptômes), de la tristesse, de la culpabilité. Mais elle peut aussi (l'un n'excluant pas l'autre) être un soulagement, levant certains doutes et mettant un terme à une errance diagnostique.

Après la sidération, dans l'après-coup de l'annonce, le rôle du psychologue dans ces contextes n'est pas de temporiser le choc mais d'aider les parents à aménager la situation, remettre en perspective ce qui leur arrive, se remettre en mouvement autour de leur enfant, ou de soi-

même, et envisager la suite en inscrivant la maladie dans l'histoire familiale. Le psychologue peut aussi accompagner le patient concerné en étant à l'écoute des questionnements et ressentis qui découlent de ce diagnostic, « pourquoi moi », « pourquoi j'ai ça », propos qui traduisent une tentative de mettre du sens à ce qui lui arrive.

Un Serious Game immersif a été développé par la Filière de Santé Maladies Rares SENSGENE afin de sensibiliser les professionnels de santé à l'annonce d'un diagnostic de Maladies Rares ([Serious Game Sensgene ADhoc](#)).

L'information doit être délivrée selon le niveau de compréhension du patient. Les centres de référence et de compétence maladies rares, ainsi que les filières de santé maladies rares, et les patients experts jouent un rôle central. Des sources d'information en ligne peuvent être conseillées : Orphanet, Maladies rares infos services, sites internet des associations partenaires. Un guide de communication avec les patients présentant une atteinte auditive a été développé par la filière SENSGENE et peut être consulté à ce lien : [Comment accueillir les personnes sourdes ou malentendantes en milieu médical ?](#)

En revanche, les patients devront être sensibilisés à l'absence de vérification médicale de beaucoup d'informations disponibles sur internet, notamment au sein de forums ou réseaux sociaux, et au fait que la situation de chaque patient/famille est singulière.

3.9 Conseil génétique

Le syndrome de Townes-Brocks est une **maladie autosomique dominante de pénétrance complète et d'expressivité variable**. Un patient atteint présente 50% de risque de transmettre la variation pathogène à sa descendance, sans qu'il ne soit possible d'en prédire les conséquences ainsi que leur sévérité. Le syndrome de Townes-Brocks peut être hérité (données issues de la littérature : 43/75) ou non (variations pathogènes apparues *de novo* : 32/75). A noter que de rares cas de mosaïques (somatiques et/ou germinales) parentales ont été décrits dans la littérature.

L'information à la parentèle, si à risque d'être porteur, est rendue obligatoire par la Loi n°2011-814 du 07/07/2011 relative à la bioéthique, le syndrome de Townes-Brocks pouvant bénéficier de mesures de prévention (dépistage de l'atteinte rénale et néphroprotection, dépistage de la surdité et développement du langage) ou d'un conseil génétique. Les patients peuvent informer eux-même leurs apparentés identifiés à risque ou demander à leur médecin généticien référent de les contacter, en lui fournissant leurs coordonnées. Le diagnostic chez les apparentés se fait à l'occasion d'une consultation de génétique après information et signature d'un consentement éclairé. Un interrogatoire et un examen clinique seront réalisés afin de rechercher des signes évocateurs de syndrome de Townes-Brocks. La pénétrance étant a priori complète, tous les patients porteurs de l'anomalie génétique présentent des signes qui peuvent cependant être très légers. Le diagnostic est confirmé moléculairement par la recherche ciblée de la variation familiale précédemment identifiée.

Les patients, s'ils le souhaitent, peuvent bénéficier d'un conseil génétique auprès d'un généticien clinicien ou d'un conseiller en génétique s'ils ont un projet de grossesse ou qu'une grossesse est en cours. Un **diagnostic prénatal (DPN) ou pré-implantatoire (DPI)** n'est envisageable que si l'anomalie génétique responsable du syndrome de Townes-Brocks a été préalablement identifiée chez un des deux membres du couple ou chez un de leurs enfants. L'éligibilité à un DPN ou DPI doit être discutée au sein d'un CPDPN, en relation notamment avec des signes prénataux éventuels si DPN, les thérapeutiques et les données de la littérature disponibles, ainsi que l'histoire familiale.

4 Prise en charge

4.1 Objectifs

- Traiter de façon symptomatique en prenant en compte le syndrome dans sa globalité
- Coordonner la prise en charge au sein d'un centre de référence ou de compétence maladies rares
- Traiter les atteintes des extrémités afin de limiter l'impact fonctionnel et esthétique
- Mettre en place une réhabilitation auditive si nécessaire, et de façon précoce, afin de faciliter le développement du langage oral
- Dépister, prévenir et/ou prendre en charge l'insuffisance rénale
- Dépister, prévenir et/ou traiter toute constipation et dépister et traiter une incontinence fécale chez les patients suivis pour une malformation anorectale
- Dépister, prévenir ou traiter l'amblyopie fonctionnelle unilatérale liée au strabisme ou erreur de réfraction
- Accompagner le patient à acquérir une certaine autonomie dans sa prise en charge
- Accompagner le patient dans son orientation puis son insertion professionnelle

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- Audioprothésiste
- Cardiopédiatre
- Chirurgien cardiaque de l'enfant
- Chirurgien ORL et cervico-facial
- Chirurgien orthopédiste pédiatre
- Chirurgien viscéral pédiatrique
- Endocrinologue
- Ergothérapeute
- Généticien clinicien
- Kinésithérapeute pour rééducation motrice et/ou rééducation périnéo-sphinctérienne
- Médecin de médecine physique et de réadaptation
- Médecin généraliste
- Néphrologue de l'enfant et de l'adulte
- Ophtalmologue
- ORL audiophonologiste
- Orthophoniste
- Pédiatre
- Prothésiste/ Epithésiste
- Psychologue
- Stomathérapeute
- Urologue pédiatrique

4.3 Prise en charge médico-chirurgicale

4.3.1 Chirurgie orthopédique

Polydactylie préaxiale

Les polydactylies de type Wassel I ne nécessitent pas d'intervention, l'ongle étant seulement un peu plus large mais le pouce tout à fait fonctionnel. Dans les autres polydactylies, l'intervention chirurgicale est habituellement réalisée entre 8 et 12 mois. L'objectif est d'obtenir un pouce aligné, stable et mobile, de proportions correctes en longueur et largeur, avec un

aspect esthétique satisfaisant de l'ongle et des cicatrices. Il faut bien faire comprendre aux parents que l'on n'obtiendra jamais un pouce parfaitement identique au controlatéral, un pouce « normal ». Le but de la prise en charge est un pouce fonctionnel, d'aspect acceptable.

Trois types de chirurgie sont possibles, décidées avec les parents, en fonction de la symétrie des deux pouces et des résultats/risques attendus de chaque technique :

- **La résection du pouce** le plus petit, habituellement le pouce radial, est la plus fréquente. Elle s'accompagnera ou non d'une réaxation et stabilisation du pouce conservé, le pouce ulnaire le plus souvent, en fonction de l'évaluation initiale. Il faudra le cas échéant réaliser une réinsertion des ligaments articulaires et des muscles thénariens, une ostéotomie de la première phalange et/ou du premier métacarpien, une libération avec éventuel recentrage des tendons long fléchisseur et long extenseur du pouce. Le pouce ainsi obtenu est moins large que le controlatéral, il existe un risque de clinodactylie résiduelle et d'instabilité qui sera à surveiller.
- « **On top** » **Plastie** : l'obtention d'un pouce satisfaisant nécessite parfois d'aligner la partie distale d'un pouce sur la partie proximale de l'autre, notamment dans les duplications complexes très proximales, les triplications.
- **L'intervention de Bilhaut-Cloquet** (rare) : elle consiste en la réunion des deux hémipouces obtenus après résection d'une zone médiane triangulaire à base distale emportant la moitié de chacun des deux pouces. Elle nécessite d'avoir deux pouces symétriques afin de pouvoir aligner les interlignes articulaires. Elle est d'autant plus difficile à réaliser que le niveau de duplication est proximal, le nombre d'articulations à reconstruire augmentant. Cette intervention n'est actuellement pratiquement plus pratiquée, du fait d'un risque important de raideur, et de la dystrophie unguéale définitive et inesthétique liée à la cicatrice médiane au niveau de la tablette unguéale correspondant à la fusion des deux hémiongles.

Pouce triphalangé

Pour les types 1, on réalisera une réaxation du pouce par ostéotomie de la deuxième phalange si la clinodactylie est supérieure à 15°. Pour les types 2, une résection simple de la phalange triangulaire intercalée avec réparation ligamentaire peut être réalisée avant l'âge d'un an, le remodelage osseux étant possible à cet âge. Dans les types 3 avec phalange trapézoïdale, on réalise une résection arthrodèse articulaire (de l'articulation la moins mobile) qui permet raccourcissement et réaxation. On y associera si nécessaire plastie de la première commissure, ostéotomie de rotation du premier métacarpien, des gestes tendineux. Les types 4 sont habituellement non opposables, d'aspect plus proche de celui d'un doigt que d'un pouce. On pourra réaliser une pollicisation de ce doigt radial ou une ostéotomie de rotation/raccourcissement du premier métacarpien. Dans ce cas l'intervention est un peu plus tardive, entre 12 et 18 mois.

Hypoplasie du pouce

Il n'y a pas de prise en charge chirurgicale dans les stades I. L'ergothérapie pourra se discuter si l'enfant rencontre des difficultés notamment à l'école en raison d'un manque de force.

La chirurgie n'est pas obligatoire dans les stades II. Elle peut être indiquée si l'enfant rencontre des difficultés en raison d'un manque d'ouverture de la première commissure, d'un manque de force dans la prise en opposition, d'une instabilité articulaire métacarpo-phalangienne. Elle peut s'envisager à tout âge et ne sera donc habituellement décidée qu'en fonction de l'évolution notamment lors de la scolarisation.

Pour les stades III A, on réalise plastie d'ouverture commissurale, ligamentoplastie de la métacarpophalangienne et transfert musculaire d'opposition.

Pour les stades IV et V, on réalise une pollicisation de l'index entre 14 et 18 mois, pas trop tôt pour des raisons techniques ni trop tard pour que le néo-pouce soit plus facilement intégré par l'enfant. L'index est pédiculé sur ses axes vasculonerveux et tendineux par résection du 2^e métacarpien conservant l'articulation métacarpophalangienne. Il est ensuite abaissé avec mise en abduction, antépulsion et rotation permettant de l'opposer aux autres doigts. Des broches d'arthrorise (arthrodèse temporaire le temps de l'ablation des broches) sont mises en place et retirées au bout d'1 mois. L'articulation métacarpophalangienne de l'index est devenue la carpométacarpienne du néo-pouce et l'interphalangienne proximale est devenue la métacarpo-phalangienne.

Les stades III B, dans lesquels l'articulation carpo-métacarpienne est absente, sont habituellement pris en charge comme les types IV et V avec amputation dans le même temps opératoire du pouce non fonctionnel. Cette amputation est parfois difficile à accepter par les parents et certaines équipes tentent de réaliser des traitements conservateurs, complexes, nécessitant des transferts vascularisés d'articulation prélevée au niveau des orteils. Les résultats à long terme de ces chirurgies restent à évaluer.

Pied bot varus équin

La prise en charge débute rapidement après la naissance. Le traitement chirurgical classique consistant en une libération extensive des tissus mous vers l'âge d'un an après une prise en charge par kinésithérapie, n'est quasiment plus réalisé, les résultats à long terme étant peu satisfaisants.

Deux méthodes sont pratiquées à l'heure actuelle :

- **La méthode Ponseti** : c'est la méthode la plus utilisée dans le monde. Des plâtres cruropédieux correcteurs sont réalisés et changés 1 fois par semaine pour corriger progressivement la déformation, ils sont plus ou moins associés à une ténotomie percutanée du tendon d'Achille à 6 semaines du début de traitement. Une fois le pied corrigé, des attelles sont mises en place, 23h/24h initialement puis progressivement uniquement lors des périodes de sommeil. Elles doivent être maintenues la nuit jusqu'à l'âge de 4 ans au moins pour éviter les récives. La kinésithérapie n'est pas systématique mais prescrite par certaines équipes pour rétablir une balance musculaire correcte entre éverseur et inverseur du pied.
- **La méthode fonctionnelle**, méthode française rééducative, à laquelle a été ajoutée une ténotomie d'Achille comme dans la méthode Ponseti. Elle nécessite des kinésithérapeutes formés et disponibles de façon quotidienne les premiers mois de vie.

Les enfants sont suivis pendant toute la croissance. Une reprise de traitement par plâtre ou des interventions complémentaires sont parfois nécessaires pour corriger une récive partielle ou des défauts résiduels (insuffisance d'éversion active, adduction de l'avant-pied...).

Pieds plats, chevauchement et syndactylie des orteils

Les pieds plats sont physiologiques jusqu'à un certain âge et jusqu'à un certain point. La limite avec ce qui est pathologique n'est pas aisée à trouver, mais un pied plat sévère avec retentissement fonctionnel doit être traité. Les semelles orthopédiques ne sont jamais envisagées avant l'âge de 4 ans et ne sont pas systématiques. La mise en place de coques talonnières peut se discuter chez le jeune enfant en cas de pied plat pathologique avec valgus

majeur de l'arrière-pied. La chirurgie est exceptionnelle, uniquement pratiquée en cas de retentissement fonctionnel, chez le grand enfant ou l'adolescent.

Il n'y a pas d'indication médicale à séparer une syndactylie des orteils latéraux. La chirurgie n'est envisagée qu'à la demande réitérée de l'enfant après lui en avoir exposé les contraintes et les risques, et qu'il est en âge de les comprendre. Une consultation auprès d'un psychologue peut s'avérer utile.

Les chevauchements d'orteil ne nécessitent habituellement pas de traitement. Les orthèses de séparation sont habituellement mal supportées et retirées par l'enfant. Si le chevauchement entraîne douleurs et difficultés au chaussage, qu'il est en lien avec une clinodactylie d'un ou plusieurs orteils (phalange delta le plus souvent), on pourra discuter une chirurgie de réaxation par physiolyse ou ostéotomie, selon l'âge.

4.3.2 Prise en charge ORL

Le plan de prise en charge repose sur la restauration de la fonction auditive et l'éventuelle reconstruction esthétique du pavillon auriculaire.

Il convient de noter que les recommandations ci-dessous sont des directives générales et que la prise en charge et le suivi ORL doivent être adaptés aux besoins individuels de chaque patient atteint du syndrome de Townes-Brocks.

Réhabilitation auditive

Le type de réhabilitation auditive proposé dépendra de l'anatomie de l'oreille externe pour une éventuelle mise en place d'un appareil en conduction aérienne, ainsi que du type et de la sévérité de la surdité. Une évaluation régulière du développement du langage oral chez l'enfant est nécessaire et le recours à un appareillage auditif peut être décidé à tout moment.

La réhabilitation auditive peut faire appel à un appareillage auditif qui peut être conventionnel, en conduction aérienne. L'appareillage auditif conventionnel a pour but de restaurer une stéréophonie. Il est unilatéral si la surdité est unilatérale et bilatéral d'emblée si la surdité est bilatérale. Il est recommandé pour tout enfant présentant une surdité bilatérale permanente dont le seuil auditif moyen est supérieur à 40 dB. Il est également proposé aux enfants présentant une surdité légère uni ou bilatérale en fonction du retentissement.

En cas de surdité neurosensorielle sévère à profonde bilatérale l'implantation cochléaire sera indiquée selon les critères HAS.

En l'absence de possibilité d'appareillage en conduction aérienne en raison de malformations sévères du pavillon, un appareillage en conduction osseuse pourra être proposé. Ces dispositifs permettent la transmission osseuse des ondes acoustiques jusqu'à l'oreille interne. Leur utilisation suppose une fonction de l'oreille interne normale ou peu altérée.

La reconstruction chirurgicale d'un conduit auditif absent, et/ou d'une chaîne ossiculaire ne sont pas actuellement proposés chez l'enfant en France, en raison des risques de conduit instable, du mauvais aspect esthétique et des mauvais résultats auditifs à moyen terme. L'élargissement d'un conduit partiellement sténosé (canaloplastie) ne présente pas les mêmes risques de complications, car les repères chirurgicaux sont plus facilement identifiables et il existe une peau de conduit auditif native. Cette chirurgie est parfois pratiquée soit pour des raisons fonctionnelles en présence de conditions anatomiques favorables, soit en raison de rétention épidermique ou de surinfections.

Plusieurs types d'implants sont disponibles en cas d'aplasie du conduit auditif externe, responsable d'une surdité de transmission. Ces implants sont reliés à un appareil externe, de

forme et taille variés, connecté à l'implant soit directement sur un « pilier », soit par aimantation. Ils sont développés dans le PNDS Aplasie majeure de l'oreille.

En cas de surdité bilatérale, les jeunes enfants peuvent bénéficier d'un appareil en conduction osseuse maintenu par un bandeau dès l'âge de 3 mois. Il est important de les appareiller en bilatéral sur bandeau double dès que possible et notamment pour l'entrée en maternelle. En cas de forme unilatérale, l'âge auquel on propose un appareillage en conduction osseuse en France ne fait pas l'objet d'un consensus. L'appareillage sera proposé précocement en cas d'otites   répétition ou d'otite sérieuse sur l'oreille saine, ou encore devant un retard de développement du langage. Dans les autres cas, la motivation de la famille et l'acceptation de l'appareil sur bandeau par le nourrisson lors des premiers essais vont être des éléments importants pour décider d'un appareillage des formes unilatérales. Le remboursement complet de ces appareils obtenu en 2019, permet un essai d'appareillage plus systématique.

Chez l'enfant de 5 à 12 ans, en cas de forme unilatérale et après essai prolongé d'un vibreur sur bandeau et recueil préalable des souhaits de l'enfant, on peut proposer différents types d'implants.

En cas de forme bilatérale à partir de 5-6 ans et selon les résultats du scanner on pourra proposer un implant percutané sur pilier ou un implant aimanté actif uni ou bilatéral.

Chez l'adolescent et chez l'adulte, le choix est identique à la tranche d'âge 5-12 ans.

Reconstruction du pavillon et réhabilitation esthétique

Les malformations de l'oreille externe doivent être trait es en fonction de leur type et de leur retentissement. Une intervention chirurgicale peut être propos e pour corriger certaines malformations. Le choix de la technique dépend de l'objectif du patient et de sa famille et des conditions anatomiques locales. Actuellement en France, la motivation de l'enfant reste un critère majeur de l'indication chirurgicale et la reconstruction précoce avant 7-8 ans est rarement propos e.

La méthode utilis e depuis de nombreuses années est la reconstruction par cartilage costal qui est propos e en France à partir de l'âge de 9-10 ans. Une alternative à l'utilisation du cartilage costal est la reconstruction par l'utilisation du polyéthylène poreux haute densité (Medpor® ou Supor®).

L' pith se du pavillon est une option alternative envisag e à la chirurgie et consiste en la pose d'une prothèse externe en silicone qui peut être attach e avec des adhésifs ou de la colle chez le patient jeune et fix e chez l'adulte par des implants à ancrage osseux ou des aimants.

4.3.3 Chirurgie viscérale

Après confirmation de la malformation anorectale et de sa forme anatomique, les parents sont informés de la stratégie opératoire. L'enfant est opéré de manière précoce (dans les premières 48h de vie) dans les formes hautes et de façon plus ou moins diff r e en fonction de la tolérance dans les formes basses. L'intervention (anorectoplastie) dépend de la forme anatomique et consiste à mobiliser le trajet fistuleux, éventuellement le réséquer et à aboucher le rectum en lieu et place d'un anus normal au périnée. La chirurgie repère le complexe sphinctérien et positionne l'orifice périnéal au centre du complexe sphinctérien. La colostomie est ferm e quelques semaines après l'anorectoplastie. Les suites post opératoires sont en général simples, essentiellement li es à la qualité de la cicatrisation périnéale.

Tous ces patients doivent être suivis en milieu spécialisé (cf réseau MAREP) car la constipation terminale est fréquente pendant les premières années post opératoires avec risques de fuites de selles récurrentes et imprévisibles (par regorgement, favoris es par une

incompétence sphinctérienne plus ou moins marquée et un trouble du ressenti du besoin fréquent). Son traitement implique une prise en charge pluridisciplinaire, notamment diététique (pour améliorer la consistance des selles), psychologique et en rééducation périnéo sphinctérienne dès 6 ans. Des moments clés dans le parcours de vie nécessitent d'intensifier le suivi dans de nombreux cas, et notamment pendant la période de l'apprentissage de la propreté, afin d'accompagner l'enfant vers une propreté socialement acceptable (ritualisation des passages aux toilettes au cours de la journée, prise d'un laxatif oral et/ou déclenchement des défécations avec un laxatif par voie rectal). Le transfert en secteur adulte est un autre moment clé qui ne doit être envisager que lorsqu'une stabilité a été obtenue sur tous les plans (fonctionnels, psychologiques, médico social). L'ETP est un soutien précieux pour l'enfant et ses parents pendant toute son enfance jusqu'à la fin de l'adolescence pour l'amener progressivement vers une prise d'autonomie à sa mesure à l'âge adulte.

4.3.4 Prise en charge rénale

La prise en charge de l'insuffisance rénale chronique secondaire au syndrome de Townes-Brocks n'a pas de spécificité et obéit aux recommandations formulées dans les référentiels de l'HAS dédiés à la maladie rénale chronique [PNDS Maladie rénale chronique de l'enfant](#) et [Guide du parcours de soin - Maladie rénale chronique de l'adulte](#) et à la néphropathie chronique grave [Guide de bonnes pratiques - Néphropathie chronique grave](#). Les complications urologiques seront également prises en charge sans spécificité.

En cas d'insuffisance rénale avancée, une transplantation rénale ou une dialyse pourront être nécessaires. Le projet sera adapté à chaque patient en fonction des atteintes associées. L'une ou l'autre modalité de dialyse peuvent habituellement être proposées : dialyse péritonéale ou hémodialyse périodique. La transplantation rénale peut être réalisée à partir d'un donneur décédé ou d'un donneur vivant. Si le donneur est un apparenté, il faudra vérifier qu'il n'est pas porteur de la variation du gène *SALL1* identifiée chez le receveur.

4.3.5 Prise en charge en Médecine Physique et Réadaptation (MPR)

Le rôle principal du médecin MPR est d'évaluer le retentissement de la pathologie sur la fonction, l'activité et la participation du patient dans son environnement et dans son entourage. Il pourra aussi, en fonction de la présentation clinique, avoir une mission de coordination des différents thérapeutes paramédicaux gravitant autour de l'enfant ou l'adulte.

Sur le plan orthopédique, accompagné de l'ergothérapeute, des outils pourront être proposés pour la scolarité ou la participation à diverses activités manuelles. On prendra également soin de surveiller le retentissement au niveau du rachis en présence d'anomalie des membres inférieurs ou d'anomalie visuelle entraînant des retentissements à type de torticolis.

En cas de chirurgie esthétique de reconstruction de l'oreille il est possible d'intervenir sur d'éventuelles cicatrices hypertrophiques ou rétractiles par massages ou pressothérapie par appareillages.

Dans la situation d'un retard psychomoteur précoce, l'enfant pourra être accompagné par un CAMSP (Centre d'Action Médico Sociale Précoce). Plus âgés, les troubles du neurodéveloppement nécessiteront peut-être un accompagnement pour poursuivre la scolarité dans de bonnes conditions.

En présence d'une atteinte cardiaque avec retentissement respiratoire ou fonctionnel, le grand enfant ou adolescent pourra être dirigé vers un programme de réadaptation cardiovasculaire à l'effort. Des enseignants en activité physique adaptée, kinésithérapeute et psychologue accompagneront les jeunes dans ces programmes.

4.3.6 Chirurgie cardiaque / cathétérisme cardiaque

Les **communications inter-auriculaires** peuvent potentiellement se refermer seules pendant la croissance de l'enfant, classiquement jusque 4 ans. Au-delà, si le shunt est significatif (dilatation des cavités droites), il existe une indication à une fermeture de la CIA qui peut se faire par cathétérisme cardiaque dans la majorité des cas. Lorsque la CIA est trop large, ou de type ostium primum ou sinus venosus, elle nécessitera une fermeture chirurgicale par patch sous circulation extra-corporelle. Le pronostic à long terme est excellent lorsque la fermeture est réalisée dans l'enfance. Les adultes bénéficiant d'une fermeture tardive de CIA peuvent présenter des troubles du rythme auriculaires (flutter auriculaire dans la majorité des cas) lié à la dilatation de l'oreillette droite.

La **persistance du canal artériel large** retentissant nécessite une prise en charge classiquement réalisée par cathétérisme cardiaque avec la mise en place d'une prothèse pour obturer ce canal. Dans certains cas (anatomie défavorable, prématurité), la prise en charge classique est chirurgicale avec la ligature du canal artériel par thoracotomie.

Les **communications inter-ventriculaires** peuvent se refermer spontanément. Lorsqu'elles persistent et que le shunt gauche-droit est important, elles peuvent nécessiter une fermeture. La prise en charge classique est réalisée par chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle avec la mise en place d'un patch, classiquement avant l'âge d'un an lorsqu'il y a une hypertension pulmonaire. Selon l'anatomie de la CIV et sa taille, et en fonction du poids de l'enfant, une fermeture par cathétérisme cardiaque (avec mise en place d'une prothèse) peut être réalisée.

La **tétralogie de Fallot** régulière nécessite une prise en charge chirurgicale sous circulation extra-corporelle classiquement réalisée entre 4 et 6 mois (fermeture de la CIV par patch, résection de la sténose infundibulaire, ouverture ou non de l'anneau pulmonaire et/ou du tronc pulmonaire). Dans les formes sévères de tétralogie de Fallot (avec cyanose importante), une prise en charge intermédiaire peut être nécessaire après la naissance pour assurer un meilleur apport sanguin aux poumons (dilatation percutanée de la valve pulmonaire, interposition chirurgicale d'un shunt entre l'aorte et l'artère pulmonaire) en attendant la chirurgie de réparation. Le pronostic est bon une fois la cure complète de la cardiopathie réalisée. Certains patients qui ont eu une ouverture de la valve pulmonaire vont nécessiter un remplacement de celle-ci à l'âge adulte le plus souvent (intervention qui peut être réalisée soit par cathétérisme cardiaque soit par chirurgie en fonction de la taille de celle-ci).

4.3.7 Prise en charge ophtalmologique

Le syndrome de Stilling-Duane nécessite une prise en charge strabologique habituelle, incluant 2 volets :

- Traitement médical : dépistage et traitement d'une éventuelle amblyopie unilatérale ; dépistage et correction d'un trouble réfractif ; surveillance du développement de l'acuité visuelle.
- Le traitement chirurgical est indiqué en cas de strabisme à grand angle de déviation, esthétiquement disgracieux ; en cas de torticolis important (>10-15°) qui peut influencer la statique rachidienne ; en cas de rétraction importante du globe oculaire. Il n'est pas possible d'améliorer les mouvements d'horizontalité et surtout l'abduction ; la chirurgie se résume à un recentrage de l'œil.

Les **colobomes** ne sont pas traitables. Concernant les colobomes iriens, le port de lentilles cornéennes peut être envisagé à visée esthétique, et le port de verres teintés en cas de photophobie. Les colobomes chorio-rétiniens peuvent se compliquer de décollements de rétine, qui peuvent être traités.

En fonction de l'atteinte visuelle, le patient pourra bénéficier d'orthoptie et d'aides visuelles (loupe, etc).

4.3.8 Prise en charge endocrinienne

L'hypothyroïdie étant congénitale, elle sera, en France, dépistée sur le test de Guthrie, et supplémentée précocement, permettant à l'enfant de développer tout son potentiel intellectuel.

La prise en charge du retard de croissance dépendra de son étiologie : prise en charge d'une insuffisance rénale, supplémentation en hormone de croissance, ajustement de la supplémentation en hormone thyroïdienne...

4.3.9 Prise en charge de l'hypospadias et de la cryptorchidie

En cas de cryptorchidie, le nourrisson sera adressé en chirurgie pédiatrique si les testicules ne sont pas descendus à 6 mois de vie pour envisager une descente chirurgicale vers 12 mois.

En cas d'hypospadias postérieur, si la famille est demandeuse d'une prise en charge chirurgicale, la temporalité devra être discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire des centres de référence DEVGÉN. En fonction du type d'hypospadias et du bilan hormonal, la prise en charge chirurgicale peut être différée afin d'obtenir le consentement de l'enfant.

4.4 Prise en charge paramédicale

4.4.1 Ergothérapie

Dans le cadre d'une malformation du pouce, l'ergothérapeute peut être sollicité afin d'évaluer l'impact fonctionnel dans les activités de vie quotidienne des personnes.

La prise en charge en ergothérapie débute par une évaluation de la personne (capacités/incapacités) : bilan d'indépendance (des activités de vie quotidienne, de loisirs et scolaire/professionnel), bilan moteur et fonctionnel (capacités de préhension, dextérité, force), bilan graphique.

Le bilan permet de définir les besoins du patient et de proposer un éventuel accompagnement en ergothérapie.

Le but étant de maintenir, récupérer ou acquérir une autonomie satisfaisante pour le patient, l'ergothérapeute peut intervenir à plusieurs niveaux :

- La rééducation qui a pour but de récupérer les fonctions déficitaires (post chirurgie par exemple)
- La réadaptation qui a pour but de préconiser des aménagements spécifiques ou préconiser des aides techniques, adapter des outils existants afin de pallier les difficultés en lien avec leur environnement.

4.4.2 Orthophonie

Chez l'enfant, un bilan orthophonique doit permettre d'évaluer le retentissement de la surdité, sur le développement de la parole et du langage. La rééducation orthophonique constitue ensuite un pan important de la prise en charge. Celle-ci doit être débutée précocement.

En cas de surdité pré-linguale, les objectifs sont le développement du langage oral avec éducation auditive au monde sonore, développement des capacités d'expression de l'enfant et encouragement de l'expression de l'enfant lors des activités de la vie quotidienne. En cas de surdité sévère à profonde d'évolution post-linguale, la rééducation visera à développer la lecture labiale afin de faciliter l'intégration multimodale de la parole, à renforcer les compétences cognitives et exécutives impliquées dans le traitement des informations verbales.

Le nombre de séances hebdomadaires est évalué par l'orthophoniste en fonction du bilan initial.

4.4.3 Audioprothésiste

La prise en charge audio-prothétique inclut le choix et l'adaptation des prothèses, le contrôle d'efficacité, le suivi, ainsi que l'éducation prothétique. En cas de surdité précoce et/ou sévère, il est important de faire appel à des audioprothésistes spécialisés dans la prise en charge des surdités sévères et/ou de l'enfant.

4.4.4 Psychologie

Consultations médicales et psychologiques se complètent, correspondant à des espaces temps différents, le temps médical n'étant pas le temps psychique, les patients évoluant et intégrant les événements à un rythme qui leur est singulier. L'accompagnement psychologique peut ainsi être proposé au moment des annonces diagnostiques (cliniques et génétiques), dans l'après-coup des annonces puis au cours du suivi multidisciplinaire.

Il concerne l'ensemble du système familial, les parents, la personne concernée par le syndrome (enfant, adolescent, adulte), mais aussi la fratrie. Il s'agit d'offrir un espace pour que les remaniements psychiques individuels, de couple, familiaux à l'œuvre puissent s'élaborer.

Nous nous arrêtons ci-après sur les aspects psychologiques associés aux manifestations les plus fréquentes du syndrome.

La surdité

Pour les parents, la surdité congénitale constitue une situation de handicap non seulement pour l'enfant qui en est atteint mais également pour son entourage. Les enfants sourds de parents entendants occupent effectivement une place tout à fait singulière, se situant hors communauté entendante. Le handicap sensoriel de l'enfant devient un handicap partagé, entraînant une réorganisation dans le fonctionnement de l'ensemble du système familial. Les parents se retrouvent parachutés face à un handicap dont ils ne connaissent rien et peuvent être traversés par de multiples inquiétudes et questionnements qui vont évoluer au fil du temps :

- Ils peuvent par exemple exprimer une inquiétude en raison de leur représentation d'un enfant qui ne parlera jamais (Farges, 2010) et la communication spontanée peut s'en trouver altérée. Il est donc primordial d'accompagner ces parents afin de prévenir un accordage relationnel de mauvaise qualité, voire un désinvestissement parental ; afin de les aider à apprécier les compétences réelles de l'enfant ; afin de les aider à reconnaître et valoriser leurs propres compétences (Ajulo, Savonlathti, Sourander, Piha, & Helenius, 2001).
- Ils peuvent ressentir le besoin d'être rassurés et accompagnés quant à l'avenir de leur enfant (intégration sociale, scolaire...).
- Ils peuvent ressentir le besoin d'être soutenus quand l'incertitude quant à l'évolutivité de la surdité de leur enfant devient trop envahissante.

L'accompagnement par une équipe pluri-disciplinaire autour de la prise en charge de leur enfant (audioprothésiste, médecin ORL, orthophoniste) et de la lourdeur administrative peut être assurée par l'équipe du CAMPS. Les associations de parents peuvent également être un précieux soutien.

Pour l'enfant et/ou l'adolescent, la surdité peut survenir au décours de l'enfance, voire plus tard. La surdité acquise est une blessure narcissique : le « devenu sourd » perd une faculté, il lui manque quelque chose, il a à composer avec une modification de son image corporelle. Il se retrouve soudainement exclu du monde entendant (Rengifo, 2008). Les repères qu'il a établis lors de la construction de son identité, dans son rapport à la réalité et dans ses relations aux autres sont bouleversés. Les relations avec l'entourage peuvent être mises à mal, au travers de difficultés de communication partagées.

L'accompagnement de la souffrance liée à cette perte est nécessaire afin de prévenir l'isolement, souvent associée à un vécu de honte, une perte de confiance en soi, un état dépressif, et d'aider le sujet à trouver de nouveaux ajustements face à cette perte et l'incertitude quant à son évolutivité.

Les dysplasies de l'oreille et les anomalies des membres

Nous nous centrons ici sur les anomalies les plus fréquentes que sont les dysplasies des oreilles, les anomalies du pouce, polydactylie, hypoplasie, pouce triphalangé.

La question du regard de l'autre est centrale concernant pour ces malformations visibles.

A partir de 3-4 ans *l'enfant* se rend compte qu'il est différent des autres, et il peut questionner sa différence. L'entrée à l'école primaire peut être un cap angoissant pour les parents, les craintes quant aux moqueries et à l'intégration de leur enfant étant reconvoquées. La culpabilité d'avoir donné naissance à un enfant « différent » est alors réactivée. L'enfant quant à lui peut rapporter des regards insistants, des remarques, des moqueries. Il peut souffrir de ne pas « être comme les autres ». Il peut alors être utile de rencontrer un psychologue dans ces moments fragilisants pour permettre à l'enfant de parler de sa situation particulière, et permettre aux parents de déposer leurs inquiétudes. Ils expriment souvent ne pas « savoir » comment s'ajuster aux situations que leur enfant traverse, ou comment répondre aux questions de leur enfant.

Un accompagnement psychologique peut s'avérer également nécessaire lors de la transition enfance/adolescence. *L'adolescence* est une étape sensible de la construction de la personnalité. Elle est marquée par une vulnérabilité liée aux changements psychiques et physiques de la puberté. L'adolescent accorde une attention majeure à son image et aux relations sociales. Face aux transformations pubertaires, il développe des stratégies psychiques et comportementales pour maîtriser ce corps qui lui échappe, et se dégager du lien de dépendance à l'autre. Dans un désir de normalité pour « passer inaperçu » et d'appartenance au groupe (l'adolescent a besoin de s'identifier à son groupe de pairs), une malformation de la main ou de l'oreille peut mettre à mal ce processus identificatoire. Il s'agira d'accompagner cet adolescent à « vivre avec » sa différence visible.

Les autres atteintes (cardiaques, rénales notamment)

Elles demandent une surveillance régulière tout au long de la vie (risque d'insuffisance rénale, même en présence d'une échographie rénale rassurante, risque d'insuffisance cardiaque en cas de malformation cardiaque). Ces « risques » posent la délicate question de l'incertitude et de la capacité à y faire face, tant pour les parents que pour l'enfant, l'adolescent ou le sujet devenu adulte, dans un monde où l'on demande sans cesse des certitudes. La peur de l'avenir et d'une dégradation éventuelle de l'état de santé peut s'installer.

Concernant la fonction rénale, l'évolution peut aller jusqu'à une insuffisance rénale terminale avec un projet de transplantation rénale parfois précédé de dialyse. Cette évolution n'est pas sans entraîner de profonds remaniements psychiques liés à la remise en question des repères de la personne et à l'exacerbation du sentiment de vulnérabilité. La situation n'est pas sans activer consciemment ou non des angoisses de mort. La perte est plurielle, perte de la santé, perte de l'autonomie (dépendance à une équipe médicale, à une machine pour continuer de vivre), perte du statut social, perte du statut professionnel.

Par ailleurs, les prises en charges médicales (aménagements prothétiques ou cochléaires ; aménagements scolaires et ergothérapie ; consultations spécialisées régulières ...) peuvent à terme être vécues comme des contraintes et générer une saturation. La personne peut avoir la sensation d'avoir « un fil à la patte » avec l'institution médicale, ressentir une colère vis-à-vis de ce corps qui ne se laisse pas oublier, scruté par les examens de suivi, et l'éventualité notamment d'une dégradation de l'état de santé (dégradation de la fonction rénale notamment). A l'adolescence, cette chronicité peut être particulièrement difficile à vivre, renforçant le lien de dépendance aux parents, aux médecins au détriment de la recherche d'autonomie et d'indépendance propre à cet âge. L'adolescent peut se sentir dépossédé de la maîtrise de son corps, objet de surveillance accrue, et éprouver une difficulté à être, à se projeter, à trouver sa place au milieu des autres.

Il est important que le psychologue puisse accueillir les mouvements émotionnels comme la colère, le sentiment d'injustice, la lassitude, voire la révolte, inhérents à la pathologie chronique. Il s'agira d'aider la personne à cheminer vers l'acceptation et non pas la résignation. La résignation est un vécu d'impuissance traumatique, car ce qui arrive est incontrôlable, subi et donc dépressogène. Dans l'acceptation, les pertes sont acceptées ET dépassées, la personne acquiert la croyance de pouvoir faire face à ce qui lui arrive (Montet-Aubrée, 2015).

Prise en charge de la fratrie

Le(s) frère(s) ou la(les) sœurs d'un enfant « malade » peut(vent) se retrouver en souffrance, et celle-ci passe plus souvent inaperçue qu'elle n'est bruyante. Ils peuvent ressentir de la culpabilité vis-à-vis de ce frère ou cette sœur malade perçu(e) comme plus fragile (pourquoi eux sont épargnés), celui ou celle qu'il faut protéger. Certains peuvent se sentir (ou être) assignés à occuper une place d'aidant vis-à-vis de ce frère ou cette sœur malade. Par ailleurs, le(s) frère(s) ou la(les) sœurs en bonne santé peut(vent) aussi « ménager » leurs parents : il s'agit de ne pas ajouter de préoccupations à ces parents déjà accaparés par la gestion du quotidien, les rendez-vous, les inquiétudes quant au présent et à l'avenir. Ils peuvent ainsi exprimer un vécu d'abandon, des doutes quant à l'amour de leurs parents qu'ils vivent dédiés au frère ou à la sœur malade. Il est ainsi important de leur proposer un espace pour qu'ils puissent déposer ce qu'ils vivent et ressentent, s'autoriser à exprimer toute leur ambivalence vis-à-vis de la situation et de leur famille.

4.5 Prise en charge médico-sociale

La prise en charge des traitements médicaux et rééducatifs doit faire l'objet d'une demande de prise en charge à 100% par la sécurité sociale. Des compensations financières peuvent être demandées auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) en fonction de chaque cas aussi bien pendant l'enfance qu'à l'âge adulte. Un certificat médical, complété par le médecin généraliste ou tout autre médecin coordonnant la prise en charge du patient, est joint au dossier afin de justifier l'aide demandée par le patient et sa famille. En cas d'atteinte de l'audition, une fiche complémentaire doit être complétée par l'ORL. La prise en charge financière de l'appareillage auditif conventionnel uni ou bilatéral se fait à 100% par la Sécurité Sociale jusqu'à l'âge de 20 ans. La Caisse Primaire d'Assurance Maladie donne 2 allocations forfaitaires annuelles d'entretien et permet le remboursement des embouts. Après

l'âge de 20 ans, la MDPH peut aider à financer l'achat d'appareils auditifs via la prestation de compensation de handicap.

La prise en charge globale de l'enfant peut nécessiter le recours à des services médico-sociaux coordonnés (CAMSP, SAFEP puis SSEFIS).

Un document détaillant les aides et prestations est disponible sur Orphanet :

[Guide Aides et Prestations pour les personnes atteintes de maladies rares et leurs proches](#)

Les sites internet des filières de santé maladies rares sont une bonne ressource d'informations pour ces démarches :

- [SENSGENE – Fiches infos aides et droits](#)
- [ANDDI-RARES - Aides et Prestations](#)

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

Les programmes d'éducation thérapeutique dans le champ des maladies rares sont en plein développement. Ils sont répertoriés par les filières de santé maladies rares et sur [Annuaire ETP Maladies Rares](#).

Chez les **patients avec anomalies des extrémités**, l'éducation thérapeutique peut permettre de présenter au patient le champ des possibles en termes de loisirs (sportif, artistique, ...) ou d'activité professionnelle. Elle permet le partage d'expérience avec d'autres patients concernés.

Chez les **patients porteurs d'une réhabilitation auditive**, une éducation à la mise en place et à l'utilisation de celle-ci est nécessaire. Une attention particulière est portée aux piliers de prothèse à ancrage osseux. Le patient et sa famille doivent connaître les soins locaux quotidiens à réaliser ainsi que la conduite à tenir en cas d'épisode de surinfection. Tout évènement intercurrent, après une chirurgie de reconstruction du pavillon ou de mise en place d'un implant auditif quel qu'il soit, doit être signalé à l'équipe chirurgicale.

Chez les **patients opérés d'une MAR**, un suivi jusqu'à l'âge adulte doit être mis en place avec l'organisation de la transition enfant-adulte entre les centres experts pédiatriques et pour adultes. En effet, les résultats fonctionnels sont variables d'un patient à l'autre et fonction de la forme anatomique initiale. L'apprentissage de la propreté doit être mené en concordance avec le développement de l'enfant et son état général. Le suivi systématique a pour but de dépister toute difficulté de transit pour proposer les schémas thérapeutiques les plus adaptés (traitements médicamenteux, irrigations trans-anales et/ou rééducation périnéo-sphinctérienne en fonction de l'âge du patient). Exceptionnellement, des interventions plus spécifiques peuvent être envisagées (ablation de fécalomes sous anesthésie générale si persistance d'impactions de selles intra-rectales malgré un traitement médicamenteux bien mené et/ou des lavements évacuateurs itératifs). La prise en charge des MAR est détaillée dans le PNDS dédié.

Chez les **patients avec maladie rénale chronique**, une éducation aux mesures de néphroprotection sera réalisée :

- Alimentation équilibrée, raisonnable en sel et en protéine : les apports en viande, œufs, poisson sont recommandés une seule fois par jour,
- Bonne hydratation avec une prise d'eau régulièrement dans la journée,
- Mictions régulières, toutes les 2 heures, sans effort de retenue, en étant bien installé,

- Dépistage et traitement précoce des infections urinaires en cas de fièvre, de difficultés mictionnelles, de douleurs abdominales ou d'altération du comportement,
- Lutte contre la constipation,
- Contre-indication des néphrotoxiques, AINS notamment, utilisation parcimonieuse d'iode,
- Mise à jour du calendrier vaccinal,
- Préservation du capital veineux : prélèvement veineux sur le dos des mains

Un programme d'éducation thérapeutique peut être proposé : « Parcours éducatif des enfants/adolescents en insuffisance rénale chronique : du diagnostic à la transplantation rénale ».

Chez les **patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque**, une surveillance régulière sera instaurée par le cardiopédiatre. Toute prise en charge chirurgicale laisse des cicatrices au niveau des oreillettes voire au niveau des ventricules qui nécessite d'éduquer le patient au risque d'arythmie (rare dans les CIA, CIV, plus fréquent dans les tétralologies de Fallot).

La pratique d'une activité physique régulière sera vivement encouragée, et pourra, au besoin, s'intégrer dans un programme d'APA (Activité Physique Adaptée). Le bénéfice d'une activité physique adaptée a été démontrée dans les pathologies chroniques, notamment

Le **choix de l'établissement scolaire** devra tenir compte de la répercussion fonctionnelle du syndrome de Townes-Brocks, après mise en place de la prise en charge médicale (réhabilitation précoce de l'audition, besoin d'une prise en charge plus globale en cas d'atteinte associée). En cas de surdité, il est important dans tous les cas d'informer l'enseignant afin de mettre en place des stratégies d'aide, bas es sur le positionnement à l'avant de la classe et du côté de la meilleure oreille en cas d'asymétrie auditive. La [circulaire n 2017-011 du 3 février 2017](#),  labor e avec les représentants des associations de parents d'enfants sourds, fixe les différentes modalités de scolarisation des jeunes sourds ou malentendants. En cas de malformation des pouces, des aides techniques peuvent être propos es (stylos adaptés, règle scanner, matériel informatique). Une demande d'accompagnant des élèves en situation de handicap (AESH) peut être r alis e auprès de la MDPH, et sera  tudi e au cas par cas, dans le but de soutenir l'autonomie de l'enfant.

Afin de répondre aux besoins particuliers de l'élève, la mise en œuvre d'aides techniques et humaines est formalis e dans un PPS (Projet Personnalisé de Scolarisation) sur décision de la MDPH, suite à une demande à l'initiative des parents.

L'accompagnement de la transition enfant-adulte peut s'appuyer sur un guide issu d'un travail inter-filières : [Les 5 dimensions de la transition dans le champ des maladies rares : comment aider les adolescents / jeunes adultes à développer leur pouvoir d'agir?](#). Il n'existe pas d'âge fixe auquel le jeune passe en secteur adulte. Les services de pédiatrie accompagnent progressivement les jeunes jusqu'à ce qu'ils se sentent prêts à changer d'interlocuteur et jusqu'à ce que la prise en charge en secteur adulte soit organis e. Dans certains centres hospitaliers, des consultations d di es en binôme spécialiste pédiatre / spécialiste adulte sont possibles. Il s'agit d'une période où des thématiques telles que l'autonomie dans son suivi médical, l'orientation professionnelle, le projet parental ou la sexualité peuvent être abordés. Les professionnels de santé pourront s'appuyer sur les espaces Transition, repertori s sur le [Site dédié à la Transition dans les maladies rares](#) ou des programmes d'ETP dédiés à la transition.

4.7 Recours aux associations de patients

Il n'existe pas, à notre connaissance d'association française, dédiée au syndrome de Townes-Brocks. Nous avons donc répertorié ici les associations en fonction de l'atteinte des patients (malformation ano-rectale, surdité, atteinte des extrémités, atteinte rénale notamment) et organismes transversaux. Les coordonnées des filières de santé maladies rares sont disponibles en Annexe 2.

Association TintaMARre pour les malformations anorectales

Site : <https://www.helloasso.com/associations/association-tintamarre>

Contact : associationtintamarre@gmail.com

ASSEDEA - Association d'étude et d'aide aux personnes concernées par une malformation de membre(s)

Site : <https://www.assedea.fr>

Contact : Contact@assedea.fr

UNANIMES - Union des Associations Nationales pour l'Inclusion des Malentendants et des Sourds

Site : <https://www.unanimes.fr>

Contact : info@unanimes.fr

AIRG-France – Association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques

Site : <https://www.airg-france.fr/>

Contact : airg.permanence@orange.fr

Alliance Maladies Rares

Site : <https://www.alliance-maladies-rares.org>

Contact : contact@maladiesrares.org

Maladies Rares Info Service

Site : <https://www.maladiesraresinfo.org/>

Contact : 0800 40 40 43

5 Suivi

5.1 Objectifs

- Détecter précocement d'éventuelles atteintes associées
- Prévenir l'apparition des complications
- Adapter la prise en charge en fonction de l'évolution
- Limiter l'impact fonctionnel de certaines atteintes du syndrome
- Evaluer et prendre en charge l'impact psychologique
- Accompagner le patient dans les problématiques de sa vie quotidienne évoluant avec l'âge

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- Audioprothésiste
- Cardiologue
- Chirurgien ORL et cervico-facial,
- Chirurgien orthopédiste pédiatre
- Chirurgien viscéral
- Endocrinologue
- Ergothérapeute
- Généticien
- Kinésithérapeute
- Médecin généraliste
- Médecin de médecine physique et réadaptation
- Néphrologue
- Ophtalmologiste
- ORL audiophonologiste
- Orthophoniste
- Pédiatre
- Prothésiste/ Epithésiste
- Psychologue

5.3 Rythme et contenu des consultations

5.3.1 Suivi orthopédique

Pour les malformations du pouce, le suivi dépend du type de prise en charge.

Dans les **polydactylies pré-axiales et les triphalangismes**, il faudra prévenir du risque de clinodactylie avec la croissance. Une première consultation de contrôle à 1 an sera donc réalisée à titre systématique. Si le pouce présente déjà une inclinaison ou que le risque qu'elle survienne est important, la surveillance sera annuelle pour décider ou non d'une reprise chirurgicale. Sinon le contrôle pourra se faire à la demande des parents.

Dans les **hypoplasies du pouce**, lorsqu'une pollicisation a été réalisée, la surveillance permettra de dépister une éventuelle hypercroissance du reliquat métacarpien (néo pouce trop long), ainsi qu'une faiblesse d'opposition du néopouce pouvant nécessiter un transfert musculaire, d'orienter vers une prise en charge en rééducation fonctionnelle (kinésithérapie, ergothérapie). La surveillance est annuelle et radioclinique.

Les **pieds bots** nécessitent une surveillance jusqu'en fin de croissance à un rythme variable selon les cas (tous les 6 mois ou tous les 2 ans) dépistant récurrences et/ou défauts persistants. Il pourra être nécessaire de réitérer la prise en charge par plâtres correcteurs, la mise en place d'attelles voir d'envisager une chirurgie si nécessaire. En cas de pied bot unilatéral, il faut également dépister une éventuelle inégalité de longueur des membres inférieurs par hypoplasie tibio-fibulaire.

5.3.2 Suivi ORL

Le suivi des atteintes ORL requiert des consultations tous les 6 mois pendant les premières années de vie et annuelles ensuite. Il est important de travailler en étroite collaboration avec les professionnels de la santé impliqués dans les soins de chaque patient pour élaborer un plan de traitement et de suivi personnalisé.

Cette prise en charge comprend :

- La surveillance de l'évolution auditive et la prise en charge précoce d'une éventuelle aggravation. En raison du caractère évolutif, le bilan audiologique doit être répété au moins annuellement en cas de normalité, voire plus souvent en fonction des symptômes du patient ;
- Un suivi développemental et orthophonique ;
- Surveillance régulière des prothèses auditives ;
- Dépistage d'autres pathologies otologiques pouvant aggraver une surdité (otite chronique, otites moyennes aiguës à répétition) ;
- Surveillance du bénéfice audio-prothétique ;
- Dépistage d'éventuelles difficultés scolaires, sociales, ou professionnelles ;

5.3.3 Suivi ano-rectal

Un calendrier de suivi est proposé par le centre de référence MAREP. Ce calendrier doit être adapté à chaque patient en fonction de son stade de développement et des difficultés qu'il peut présenter. Le suivi a comme objectif d'éviter les constipations graves avec des prescriptions adaptées à chaque situation. Un programme d'éducation thérapeutique peut être proposée dans les formes graves du trouble du transit. Les enfants opérés d'une MAR sont suivis jusqu'à l'âge adulte avec une transition adolescent-adulte à mettre en place. En effet, les résultats sont très variables d'un patient à l'autre et évolutifs dans le temps.

5.3.4 Suivi rénal

Quel que soit le résultat du bilan initial (absence ou présence d'atteinte rénale), le suivi des atteintes rénales sera adapté selon le niveau de fonction rénale et les complications urologiques. Il comprend :

- Prise de tension artérielle et suivi de la croissance staturo-pondérale annuel
- Dosage de la microalbuminurie et créatininurie sur échantillon tous les 1 à 5 ans
- Dosage de créatininémie et estimation du DFG : fréquence déterminée selon le niveau de fonction rénale
- Echographie rénale (fréquence en fonction de l'atteinte rénale initiale) : en moyenne tous les 2 à 5 ans en pédiatrie

Les autres examens seront orientés en fonction des symptômes présentés par les patients.

5.3.5 Suivi cardiaque

Le suivi sera fonction de la symptomatologie. En l'absence d'atteinte malformative au bilan initial, le suivi cardiaque n'est pas systématique.

5.3.6 Suivi ophtalmologique

Le suivi sera fonction de la symptomatologie et des atteintes constatées au premier examen. En l'absence d'atteinte malformative/strabisme au bilan initial ou d'apparition de signes fonctionnels dans l'évolution, le suivi ophtalmologique n'est pas systématique.

En cas de présence de strabisme, d'une malformation, d'un trouble réfractif ou amblyopie, l'ophtalmologiste proposera un rythme de surveillance adapté.

5.3.7 Suivi endocrinien

Concernant l'hypothyroïdie, le suivi se fait de manière régulière cliniquement par la recherche de signe de dysthyroïdie et par un bilan sanguin (TSH). A partir de l'âge de 2 ans, la TSH est dosée tous les 6 mois en l'absence de point d'appel. A l'âge adulte, la surveillance peut être annuelle.

Pendant l'enfance, il est recommandé de suivre la croissance des enfants tous les 6 mois, en cas d'infléchissement statural (inférieur à -2DS), il est recommandé d'adresser l'enfant à un endocrinologue pédiatre afin de déterminer la cause de la petite taille.

En cas de cryptorchidie bilatérale ou d'hypospadias postérieur, un suivi sera à effectuer en période pubertaire pour évaluer le fonctionnement testiculaire.

5.4 Prise en charge de la grossesse

En cas de projet de grossesse, une consultation dédiée devra être prévue avec chaque spécialiste suivant la patiente avant tout arrêt de la contraception. Cette évaluation sera suivie d'une consultation préconceptionnelle de synthèse avec une gynécologue obstétricien de la maternité où sera suivie la patiente. Le niveau de la maternité sera adapté au tableau clinique de la patiente. L'existence d'une cardiopathie, d'une insuffisance rénale et/ou de séquelles liées à une malformation anorectale justifient le suivi dans une maternité de niveau III. Le couple pourra alors être informé des précautions nécessaires selon le tableau clinique présenté par la patiente.

La compatibilité des traitements pris la patiente avec la grossesse et l'allaitement sera évaluée avant tout arrêt de contraception et le traitement sera modifié le cas échéant.

En cas d'insuffisance rénale, une évaluation pré-conceptionnelle est indispensable pour adapter la prise en charge. En cas d'antécédent de chirurgie cardiaque, une évaluation pré-conceptionnelle chez le cardiologue est recommandée. En cas d'hypothyroïdie, la posologie des hormones thyroïdiennes sera augmentée au 1er trimestre de la grossesse. En cas d'antécédent de chirurgie ano-rectale, une évaluation périnéale devrait être réalisée pour discuter de la voie d'accouchement.

Les patients, s'ils le souhaitent, peuvent bénéficier d'une consultation auprès d'un généticien clinicien ou conseiller en génétique s'ils ont un projet de grossesse ou qu'une grossesse est en cours. Cette consultation pourra aborder le mode de transmission autosomique dominant, avec risque de récurrence de 50% dans la descendance d'un individu atteint, la grande variabilité d'expression du syndrome et l'éventuelle possibilité de diagnostic prénatal ou préimplantatoire.

Un diagnostic prénatal (DPN) ou pré-implantatoire (DPI) n'est envisageable que si la variation génétique responsable du syndrome de Townes-Brocks a été préalablement identifiée chez un des deux membres du couple ou chez un de leurs enfants. L'éligibilité à un DPN ou DPI doit être discutée au sein d'un CPDPN, en relation notamment avec des signes prénataux

éventuels si DPN, les thérapeutiques disponibles, l'histoire familiale et les données de la littérature disponibles.

Lors de la grossesse, un suivi échographique rapproché pourra être proposé si un des deux membres du couple est porteur d'un syndrome de Townes-Brocks, afin de dépister des atteintes sévères éventuelles (retard de croissance intra-utérin, malformations rénales ou cardiaques). Ce suivi devra être effectué par un médecin échographiste en lien avec un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Clémence VANLERBERGHE, membre du Centre de référence Surdités Génétiques (03 20 44 49 11, surditegenetique@chu-lille.fr), sous la direction du Dr Catherine VINCENT-DELORME, et du Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs (03 20 44 49 11 et clad@chu-lille.fr), sous la direction du Pr Florence PETIT.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Clémence VANLERBERGHE, Généticienne, CHU Lille,
- Mme Fiona LEDUC, Interne en génétique médicale, CHU Lille,
- Dr Aurélie MEZEL, Chirurgien orthopédiste pédiatre, CHU Lille,
- Dr Rony SFEIR, Chirurgien viscéral en pédiatrie, CHU Lille,
- Dr Philippine TOULEMONDE, ORL, CHU Lille,
- Dr Charlotte SAMAILLE, Pédiatre néphrologue, CHU Lille,
- Dr Christine LEFEBVRE, Pédiatre endocrinologue, CHU Lille,
- Mme Solène GASSEAU, Ergothérapeute, Centre Marc Sautelet, Villeneuve d'Ascq,
- Dr Léa GIACOMELLO, MPR, Centre Marc Sautelet, Villeneuve d'Ascq,
- Dr Olivia DOMANSKI, Chirurgien cardiaque, CHU Lille,
- Dr Vasily SMIRNOV, Ophtalmologue, CHU Lille
- Mme Laetitia CLABAUT, Psychologue, CHU Lille

Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr Florence PETIT, Généticienne, CHU Lille,
- Dr Catherine VINCENT-DELORME, Généticienne, CHU Lille,
- Pr Véronique DEBARGE, Obstétricienne du DAN, CHU Lille,
- Dr Charlotte CELERIER, ORL, Hôpital Necker, Paris,
- Dr Franck-Noël FITOUSSI, Chirurgien orthopédiste pédiatre, Hôpital Trousseau, Paris,
- Dr Laurence HEIDET, Pédiatre néphrologue, Hôpital Necker, Paris,
- Dr Célia CRETOLLE, Chirurgien viscéral en pédiatrie, Hôpital Necker, Paris,
- Dr Marielle ISTER, Pédiatre endocrinologue, CHU Lille
- Dr Nathalie QUINTERO, MPR, Hôpital Saint-Maurice, Paris,
- Dr Perrine BRUNELLE, Généticienne, CHU Lille,
- Dr Stéphanie MOUMEIN, Médecin généraliste, Cholet
- Pr Sandrine MARLIN, Généticienne, Hôpital Necker, Paris,
- Mme Célia CARDOSO, Association TINTAMARRE

Déclarations d'intérêt

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

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

Filières de santé impliquées :

- AnDDI-rares : anomalies du développement et syndromes malformatifs, avec certains centres spécialisés dans la prise en charge des anomalies de développement des membres (centres CLAD)

https://anddi-rares.org/accueil/annuaire/?structure_type%5B0%5D=centres-de-reference-et-de-competence

- ORKID : maladies rénales héréditaires (centres MARHEA et SORARE)

https://www.filiereorkid.com/wp-content/uploads/2021/07/Depliant_MARHEA_Version_Juillet_2021.pdf

- Neurosphinx : malformations ano-rectales (centres MAREP)

<https://neurosphinx.com/annuaire-marep/>

- SENSGENE : maladies rares sensorielles incluant les surdités (centres surdités génétiques)

<https://www.sensgene.com/les-centres-de-reference/centre-surdites-genetiques-centre-de-reference-des-surdites-genetiques>

- FIRENDO : maladies rares endocriniennes (centres CRMERCD, DEV-GEN et TRH)

<http://www.firendo.fr/annuaire-des-membres-de-la-filiere/carte/document/>

Liste des centres maladies rares rattachés à ces filières, par région, par établissement et par ordre alphabétique :

Les cases rouges correspondent aux centres de référence coordonnateurs, les jaunes aux centres de référence constitutifs, et les blanches aux centres de compétence.

Auvergne-Rhône-Alpes

Clermont-Ferrand

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Ile-de-France : anomalies des membres	Dr Mounira MANSOUR KHAMALLAH	Chirurgie infantile	Hôpital Estaing	04 73 75 00 00	cmranddi-rares@chu-clermontferrand.fr
Centre de référence constitutif	CLAD Sud-Est	Dr Fanny LAFFARGUE	Génétique	Hôpital Estaing	04 73 75 06 53	cmranddi-rares@chu-clermontferrand.fr
Centre de compétence	CRMERCD	Pr Igor TAUVERON	Endocrinologie	Hôpital Gabriel Montpied	04 73 75 15 29	cmredmm.rare@chu-clermontferrand.fr
Centre de compétence	TRH	Pr Igor TAUVERON	Endocrinologie	Hôpital Gabriel Montpied	04 73 75 15 29	cmredmm.rare@chu-clermontferrand.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE adulte	Pr Anne-Elisabeth HENG	Néphrologie	Hôpital Gabriel Montpied	04 73 75 14 25	cmrmaladierenalerare@chu-clermontferrand.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE pédiatrique	Pr Lucie BESSEY	Néphropédiatrie	Hôpital Estaing	04 73 75 00 18	cmrmaladierenalerare@chu-clermontferrand.fr
Centre de compétence	Surdités génétiques	Dr Fanny LAFFARGUE	Génétique	Hôpital Estaing	04 73 75 06 53	cmrsurditegenetique@chu-clermontferrand.fr

Grenoble

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de référence constitutif	CLAD Sud-Est	Pr Julien THEVENON	Génétique	Hôpital Couple-Enfant	04 76 76 72 85	jthevenon@chu-grenoble.fr
Centre de compétence	CRMERCD	Dr Anne SPITERI	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital Couple-Enfant	04 76 76 89 02	secretariatendocrinopediatrie@chu-grenoble.fr
Centre de compétence	DEV-GEN	Pr Olivier CHABRE	Endocrinologie	Hôpital Michallon	04 76 76 55 09	secretariatendocrinodiabeto@chu-grenoble.fr
Centre de compétence	TRH	Pr Olivier CHABRE	Endocrinologie	Hôpital Michallon	04 76 76 55 09	secretariatendocrinodiabeto@chu-grenoble.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE adulte	Pr Philippe ZAOUI	Néphrologie	Hôpital Michallon	04 76 76 55 17	secretariatnephrologie@chu-grenoble.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE pédiatrique	Dr Camille ALLIROT	Néphropédiatrie	Hôpital Couple-Enfant	04 76 76 95 96	secretariatnephropediatrie@chu-grenoble.fr
Centre de compétence	Surdités génétiques	Pr Klaus DIETERICH	Génétique	Hôpital Couple-Enfant	04 76 76 72 85	kdieterich@chu-grenoble.fr

Lyon

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Ile-de-France : anomalies des membres	Dr Marie-Doriane MORARD	MPR	Hôpital Femme-Mère-Enfant	04 72 12 95 04	ghe.rdv-escale@chu-lyon.fr
Centre de référence coordonnateur	CLAD Sud-Est	Pr Charles-Patrick EDERY	Génétique	Hôpital Femme-Mère-Enfant	04 72 12 96 98	charles-patrick.edery@chu-lyon.fr
Centre de compétence	CRMERCD	Dr Carine VILLANUEVA-BOUANANI	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital Femme-Mère-Enfant	04 72 11 88 90	devgen.lyon@gmail.com
Centre de référence constitutif	DEV-GEN	Dr Patricia BRETONES	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital Femme-Mère-Enfant	04 72 11 88 90	devgen.lyon@gmail.com
Centre de compétence	TRH	Dr Juliette ABEILLON	Endocrinologie	Hôpital Louis Pradel	04 27 85 66 66	devgen.lyon@gmail.com
Centre de compétence	MAREP adulte	Pr Eddy COTTE	Chirurgie digestive	Hôpital Lyon Sud	04 78 86 23 71	eddy.cotte@chu-lyon.fr
Centre de compétence	MAREP pédiatrique	Pr Pierre-Yves MURE	Chirurgie uroviscérale, thoracique et de transplantation de l'enfant	Hôpital Femme-Mère-Enfant	04 27 86 92 16	pierre-yves.mure@chu-lyon.fr
Centre de référence coordonnateur	MARHEA SORARE	Dr Aurélia BERTHOLET-THOMAS	Néphropédiatrie	Hôpital Femme-Mère-Enfant	04 27 85 61 28	aurelia.bertholet-thomas@chu-lyon.fr
Centre de compétence	Surdités génétiques	Pr Charles-Patrick EDERY	Génétique	Hôpital Femme-Mère-Enfant	04 72 12 96 98	charles-patrick.edery@chu-lyon.fr

Saint-Etienne

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Ile-de-France : anomalies des membres	Pr Vincent GAUTHERON	MPR	Hôpital Bellevue	04 77 82 87 29	vincent.gautheron@chu-st-etienne.fr
Centre de compétence	CLAD Sud-Est	Dr Renaud TOURAINE	Génétique	Hôpital Mère-Enfant	04 77 82 81 16	renaud.touraine@chu-st-etienne.fr
Centre de compétence	CRMERCD	Pr Natacha GERMAIN	Endocrinologie	Hôpital Nord	04 77 12 77 27	natacha.germain@chu-st-etienne.fr
Centre de compétence	DEV-GEN	Pr Aurélien SCALABRE	Chirurgie viscérale infantile	Hôpital Nord	04 77 82 80 37	aurelien.Scalabre@chu-st-etienne.fr
Centre de compétence	TRH	Pr Natacha GERMAIN	Endocrinologie	Hôpital Nord	04 77 12 77 27	natacha.germain@chu-st-etienne.fr
Centre de compétence	MAREP	Pr Aurélien SCALABRE	Chirurgie viscérale infantile	Hôpital Nord	04 77 82 80 37	aurelien.scalabre@gmail.com
Centre de compétence	MARHEA SORARE	Dr Mathilde MAURAS	Pédiatrie	Hôpital Nord	04 77 82 80 37	mathilde.mauras@chu-st-etienne.fr
Centre de compétence	Surdités génétiques	Dr Renaud TOURAINE	Génétique	Hôpital Mère-Enfant	04 77 82 81 16	renaud.touraine@chu-st-etienne.fr

Bourgogne-Franche-Comté

Besançon

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de référence constitutif	CLAD Est	Dr Juliette PIARD	Génétique	Hôpital Jean Minjoz	03 81 21 81 87	jpiard@chu-besancon.fr
Centre de compétence	CRMERCD	Dr Brigitte MIGNOT	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital Jean Minjoz	03 81 21 81 46	bmignot@chu-besancon.fr
Centre de compétence	DEV-GEN	Dr Brigitte MIGNOT	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital Jean Minjoz	03 81 21 81 46	bmignot@chu-besancon.fr
Centre de compétence	TRH	Dr Brigitte MIGNOT	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital Jean Minjoz	03 81 21 81 46	bmignot@chu-besancon.fr
Centre de compétence	MAREP	Pr Frédéric AUBER	Chirurgie pédiatrique	Hôpital Jean Minjoz	03 81 21 82 00	fauber@chu-besancon.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE adulte	Pr Didier DUCLOUX	Néphrologie	Hôpital Jean Minjoz	03 81 21 85 85	dducloux@chu-besancon.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE pédiatrique	Dr François NOBILI	Néphropédiatrie	Hôpital Jean Minjoz	03 81 21 88 15	fnobili@chu-besancon.fr
Centre de compétence	Surdités génétiques	Dr Juliette PIARD	Génétique	Hôpital Jean Minjoz	03 81 21 81 87	jpiard@chu-besancon.fr

Dijon

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de référence coordonnateur	CLAD Est	Pr Laurence FAIVRE	Génétique	Hôpital d'Enfants	03 80 29 53 13	laurence.favre@chu-dijon.fr
Centre de compétence	CRMERCD	Dr Candace BENSIGNOR	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital d'Enfants	03 80 29 34 15	candace.bensignor@chu-dijon.fr
Centre de compétence	DEV-GEN	Dr Candace BENSIGNOR	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital d'Enfants	03 80 29 34 15	candace.bensignor@chu-dijon.fr
Centre de compétence	TRH	Pr Bruno VERGES	Endocrinologie	Hôpital François Mitterrand	03 80 29 34 53	bruno.verges@chu-dijon.fr
Centre de compétence	MAREP	Dr Michel FRANCOIS	Chirurgie infantile	Hôpital d'Enfants	03 80 28 14 35	michel.francois@chu-dijon.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE	Dr Megan NALLET-AMATE	Néphropédiatrie	Hôpital d'Enfants	03 80 28 14 35	megan.nallet-amate@chu-dijon.fr
Centre de compétence	Surdités génétiques	Dr Sophie NAMBOT	Génétique	Hôpital François Mitterrand	03 80 29 53 13	sophie.nambot@chu-dijon.fr

Bretagne

Brest

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Ile-de-France : anomalies des membres	Dr Laëtitia HOUX	MPR	Hôpital Morvan	02 98 22 33 73	laetitia.houx@chu-brest.fr
Centre de compétence	CLAD Ouest	Dr Séverine AUDEBERT-BELLANGER	Génétique	Hôpital Morvan	02 98 22 34 77	severine.audebert@chu-brest.fr
Centre de compétence	CRMERCD	Dr Karine BOURDET	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital Morvan	02 98 22 33 89	consultations.pediatrie@chu-brest.fr
Centre de compétence	DEV-GEN	Dr Karine BOURDET	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital Morvan	02 98 22 33 89	consultations.pediatrie@chu-brest.fr
Centre de compétence	TRH	Pr Véronique KERLAN	Endocrinologie	Hôpital de la cavale blanche	02 98 34 71 21	veronique.kerlan@chu-brest.fr
Centre de compétence	MAREP adulte	Pr Bogdan BADIC	Chirurgie viscérale	Hôpital de la cavale blanche	02 98 34 72 15	bogdan.badic@chu-brest.fr
Centre de compétence	MAREP pédiatrique	Dr Philine DE VRIES	Chirurgie pédiatrique	Hôpital Morvan	02 98 22 36 57	philine.devries@chu-brest.fr
Centre de référence constitutif	MARHEA SORARE adulte	Pr Yannick LE MEUR	Néphrologie	Hôpital de la cavale blanche	02 98 34 70 74	yannick.lemeur@chu-brest.fr
Centre de référence constitutif	MARHEA SORARE pédiatrique	Pr Emilie CORNEC-LE GALL	Néphrologie	Hôpital Morvan	02 98 01 83 09	emilie.cornec-legall@chu-brest.fr

Rennes

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de référence coordonnateur	CLAD Ouest	Pr Sylvie ODENT	Génétique	Hôpital Sud	02 99 26 67 44	sylvie.odent@chu-rennes.fr
Centre de compétence	CRMERCD	Dr Marie-Aline GUITTENY	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital Sud	02 99 26 71 34	marie-aline.guitteny@chu-rennes.fr
Centre de compétence	DEV-GEN	Dr Sylvie NIVOT-ADAMIAK	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital Sud	02 99 26 71 34	sylvie.NIVOT-ADAMIAK@chu-rennes.fr
Centre de compétence	TRH	Dr Noémie LE TALLEC	Endocrinologie	Hôpital Sud	02 99 26 71 42	noemie.le.tallesc@chu-rennes.fr
Centre de compétence	MAREP	Pr Alexis ARNAUD	Chirurgie pédiatrique	Hôpital Sud	02 99 26 59 30	alexis.arnaud@chu-rennes.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE adulte	Pr Cécile VIGNEAU	Néphrologie	Hôpital Pontchaillou	02 99 28 43 96	cecile.vigneau@chu-rennes.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE pédiatrique	Dr Amélie RYCKEWAERT	Néphropédiatrie	Hôpital Sud	02 99 26 71 14	amelie.ryckewaert@chu-rennes.fr
Centre de compétence	Surdités génétiques	Dr Marion BLANCHARD	ORL	Hôpital Pontchaillou	02 99 28 42 86	marion.blanchard@chu-rennes.fr

Vannes

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Ouest	Dr Florence DEMURGER	Génétique	CH Chubert	02 97 01 42 03	florence.demurger@ch-bretagne-atlantique.fr

Centre-Val de Loire

Orléans

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Ouest	Dr Béatrice LAUDIER	Génétique		02 38 22 96 62	beatrice.laudier@chr-orleans.fr
Centre de compétence	CRMERCD	Dr Julie MAITRE	Endocrinologie pédiatrique		02 38 74 42 65	julie.maitre@chr-orleans.fr
Centre de compétence	MAREP	Dr Myriam ARNOULD	Chirurgie pédiatrique		02 38 74 46 63	myriam.arnould@chr-orleans.fr

Tours

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Ile-de-France : anomalies des membres	Dr Benoît de COURTIVRON	Chirurgie orthopédique pédiatrique	Hôpital Clocheville	02 47 47 47 52	b.decourtivron@chu-tours.fr
Centre de référence constitutif	CLAD Ouest	Dr Médéric JEANNE	Génétique	Hôpital Bretonneau	02 47 47 47 99	mederic.jeanne@univ-tours.fr
Centre de compétence	TRH	Dr Peggy PIERRE	Endocrinologie	Hôpital Bretonneau	02 47 47 98 16	pierre@med.univ-tours.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE adulte	Pr Jean-Michel HALIMI	Néphrologie	Hôpital Bretonneau	02 47 47 37 39	halimi@med.univ-tours.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE pédiatrique	Dr Elodie MERIEAU	Néphropédiatrie	Hôpital Clocheville	02 47 47 38 54	emerieau@med.univ-tours.fr
Centre de compétence	Surdités génétiques	Pr Annick TOUTAIN	Génétique	Hôpital Bretonneau	02 47 47 47 99	annick.toutain@univ-tours.fr

Grand-Est

Colmar

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	MAREP adulte	Dr Laurianne JOLISSAINT-PLASTARAS	Chirurgie viscérale adulte	Hôpital Louis Pasteur	03 89 12 42 06	secretariat.gastroentero@ch-colmar.fr
Centre de compétence	MAREP pédiatrique	Dr Sandy JOCHAULT-RITZ	Chirurgie pédiatrique	Hôpital Louis Pasteur	03 89 12 60 82	sandy.jochault-ritz@ch-colmar.fr

Metz-Thionville

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Est	Dr Viorica CIORNA-MONFERRATO	Génétique	Hôpital Femme, mère enfant	03 87 34 51 35	v.ciorna@chr-metz-thionville.fr

Mulhouse

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Est	Dr Emmanuelle GINGLINGER	Génétique	Hôpital Emile Muller	03 89 64 87 03	ginglingere@ch-mulhouse.fr

Nancy

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de référence constitutif	CLAD Est	Dr Laëtitia LAMBERT	Génétique	Hôpital Brabois enfants	03 83 34 43 76	laetitia.lambert@chru-nancy.fr
Centre de compétence	CLAD Ile-de-France : anomalies des membres	Pr Pierre JOURNEAU	Chirurgie orthopédique	Hôpitaux de Brabois	03 83 15 47 07	p.journeau@chru-nancy.fr
Centre de compétence	CRMERCD	Dr Emeline RENARD	Génétique	Hôpital Brabois enfants	03 83 34 43 76	sec-gen-clinique@chru-nancy.fr
Centre de compétence	DEV-GEN	Dr Emeline RENARD	Génétique	Hôpital Brabois enfants	03 83 34 43 76	sec-gen-clinique@chru-nancy.fr
Centre de compétence	TRH	Dr Emeline RENARD	Génétique	Hôpital Brabois enfants	03 83 34 43 76	sec-gen-clinique@chru-nancy.fr
Centre de compétence	MAREP	Dr Nicolas BERTE	Chirurgie pédiatrique viscérale	Hôpital Brabois enfants	03 83 15 47 11	n.berte@chru-nancy.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE adulte	Pr Luc FRIMAT	Néphrologie	Hôpitaux de Brabois	03 83 15 31 69	l.frimat@chru-nancy.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE pédiatrique	Dr Isabelle VRILLON	Néphropédiatrie	Hôpital Brabois enfants	03 83 15 47 71	i.vrillon@chru-nancy.fr
Centre de compétence	Surdités génétiques	Dr Laëtitia LAMBERT	Génétique	Hôpital Brabois enfants	03 83 34 43 76	laetitia.lambert@chru-nancy.fr

Reims

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de référence constitutif	CLAD Est	Dr Céline POIRSIER	Génétique	Americain Memorial Hospital	03 26 78 90 03	cpoirsier@chu-reims.fr
Centre de compétence	CRMERCD	Dr Aurélie BEROT	Endocrinologie pédiatrique	Americain Memorial Hospital	03 26 78 81 99	aberot@chu-reims.fr
Centre de compétence	DEV-GEN	Dr Anne-Sophie SALMON-MUSAL	Endocrinologie pédiatrique	Americain Memorial Hospital	03 26 78 81 99	assalmon@chu-reims.fr
Centre de compétence	TRH	Dr Pierre-François SOUCHON	Endocrinologie pédiatrique	Americain Memorial Hospital	03 26 78 81 99	btanga@chu-reims.fr
Centre de compétence	MAREP	Pr Marie-Laurence POLI-MEROL	Chirurgie pédiatrique	Americain Memorial Hospital	03 26 78 32 94	mpolimerol@chu-reims.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE adulte	Pr Philippe RIEU	Néphrologie	Hôpital Maison Blanche	03 26 78 76 38	prieu@chu-reims.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE pédiatrique	Pr Christine PIETREMENT	Néphropédiatrie	Americain Memorial Hospital	03 26 78 74 89	cpietrement@chu-reims.fr
Centre de compétence	Surdités génétiques	Dr Céline POIRSIER	Génétique	Americain Memorial Hospital	03 26 78 90 03	cpoirsier@chu-reims.fr

Strasbourg

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de référence constitutif	CLAD Est	Dr Elise SCHAEFER	Génétique	Hôpital de Hautepierre	03 88 12 81 20	elise.Schaefer@chru-strasbourg.fr
Centre de compétence	CRMERCD	Pr Nathalie JEANDIDIER	Endocrinologie	Hôpital civil	03 88 11 66 03	nathalie.jeandidier@chru-strasbourg.fr
Centre de compétence	DEV-GEN	Dr Sylvie ROSSIGNOL	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital de Hautepierre	03 88 12 80 97	sylvie.rossignol@chru-strasbourg.fr
Centre de compétence	TRH	Dr Marie MANSILLA	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital de Hautepierre	03 88 12 80 97	marie.mansilla@chru-strasbourg.fr
Centre de compétence	MAREP	Dr Isabelle TALON	Chirurgie pédiatrique viscérale	Hôpital de Hautepierre	03 88 12 72 93	isabelle.talon@chru-strasbourg.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE adulte	Pr Bruno MOULIN	Néphrologie	Nouvel hôpital civil	03 69 55 05 11	moulin@unistra.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE pédiatrique	Dr Ariane ZALOSZYC	Néphropédiatrie	Hôpital de Hautepierre	03 88 12 73 17	ariane.zalozyc@chru-strasbourg.fr
Centre de compétence	Surdités génétiques	Pr Hélène DOLLFUS	Génétique	Nouvel hôpital civil	03 88 11 67 53	helene.dollfus@chru-strasbourg.fr

Troyes

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Est	Dr Charlotte CAILLE-BENIGNI	Génétique	Bâtiment R1	03 25 49 75 05	Charlotte.caille-benigni@hcs-sante.fr

Hauts-de-France

Amiens

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Ile-de-France : anomalies des membres	Dr Céline KLEIN	Chirurgie orthopédique	Site Sud	03 22 08 75 80	klein.celine@chu-amiens.fr
Centre de référence constitutif	CLAD Nord-Ouest	Dr Gilles MORIN	Génétique	Site Sud	03 22 66 87 31	morin.gilles@chu-amiens.fr
Centre de compétence	CRMERCD	Dr Karine BRAUN	Endocrinologie pédiatrique	Site Sud	03 22 08 76 55	pediatrie.secretariat@chu-amiens.fr
Centre de compétence	DEV-GEN	Dr Karine BRAUN	Endocrinologie pédiatrique	Site Sud	03 22 08 76 55	pediatrie.secretariat@chu-amiens.fr
Centre de compétence	TRH	Pr Rachel DESAILLOUD	Endocrinologie	Site Sud	03 22 45 59 00	desaillood.rachel@chu-amiens.fr
Centre de compétence	MAREP adulte	Pr Charles SABBAGH	Chirurgie digestive adulte	Site Sud	03 22 08 75 60	sabbagh.charles@chu-amiens.fr
Centre de compétence	MAREP pédiatrique	Dr Philippe BUISSON	Chirurgie générale et viscérale infantile	Site Sud	03 22 08 75 60	buisson.philippe@chu-amiens.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE adulte	Pr Gabriel CHOUKROUN	Néphrologie	Site Sud	03 22 45 58 62	choukroun.gabriel@chu-amiens.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE pédiatrique	Pr Djamal-Dine DJEDDI	Néphropédiatrie	Site Sud	03 22 08 76 60	djeddi.djamal-dine@chu-amiens.fr

Lille

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de référence constitutif	CLAD Ile-de-France : anomalies des membres	Dr Clémence VANLERBERGHE	Génétique	Hôpital Jeanne de Flandre	03 20 44 49 11	clad@chu-lille.fr
Centre de référence coordonnateur	CLAD Nord-Ouest	Pr Florence PETIT	Génétique	Hôpital Jeanne de Flandre	03 20 44 49 11	clad@chu-lille.fr
Centre de référence constitutif	DEV-GEN	Dr Christine LEFEVRE	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital Jeanne de Flandre	03 20 44 50 62	devgen@chu-lille.fr
Centre de compétence	TRH	Dr Miriam LADSOUS	Endocrinologie	Hôpital Huriez	03 20 44 45 15	rdv.endocrinologie@chru-lille.fr
Centre de compétence	MAREP	Dr Estelle AUBRY	Chirurgie viscérale pédiatrique	Hôpital Jeanne de Flandre	03 20 44 50 67	estelle.aubry@chu-lille.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE adulte	Pr François GLOWACKI	Néphrologie	Hôpital Huriez	03 20 44 40 75	francois.glowacki@chu-lille.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE pédiatrique	Dr Annie LAHOUCHE MANUCCI	Néphropédiatrie	Hôpital Jeanne de Flandre	03 20 44 50 70	annie.manucci@chu-lille.fr
Centre de référence constitutif	Surdités génétiques	Dr Catherine VINCENT-DELORME	Génétique	Hôpital Jeanne de Flandre	03 20 44 49 11	surditegenetique@chu-lille.fr

Villeneuve d'Ascq (Centre Marc Sautelet)

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Ile-de-France : anomalies des membres	Dr Léa GIACOMELLO	MPR	SSR Marc Sautelet	03 28 80 07 70	lea.giacomello@marcsautelet.fr

Ile-de-France

Boulogne-Billancourt

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	MAREP	Pr Dominique LAMARQUE	Hépatogastro-entérologie	Hôpital Ambroise Paré	01 49 09 55 89	dominique.lamarque@aphp.fr

Créteil

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Ile-de-France	Pr Benoît FUNALOT	Génétique	Hôpital Henri Mondor	01 45 17 54 33	benoit.funlot@aphp.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE	Dr Thomas STEHLE	Néphrologie	Hôpital Henri Mondor	01 49 81 44 12	thomas.stehle@aphp.fr

Le Kremlin-Bicêtre

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de référence constitutif	DEV-GEN	Dr Claire BOUVATTIER	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital Bicêtre	01 45 21 78 52	crmrdevgen.bct@aphp.fr
Centre de compétence	TRH	Dr Cécile THOMAS TEINTURIER	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital Bicêtre	01 45 21 78 52	cecile.teinturier@aphp.fr
Centre de compétence	MAREP	Pr Sophie BRANCHEREAU	Chirurgie pédiatrique	Hôpital Bicêtre	01 45 21 31 91	sophie.branchereau@aphp.fr

Paris 10e

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de référence constitutif	Surdités génétiques	Dr Charlotte HAUTEFORT	ORL	Secteur Bleu - Galerie Pierre Gauthier	01 49 95 80 62	charlotte.hautefort@aphp.fr

Paris 12e

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de référence constitutif	CLAD Ile-de-France	Dr Daphné LEHALLE	Génétique	Hôpital Armand Trousseau		Daphne.lehalle@aphp.fr
Centre de référence constitutif	CLAD Ile-de-France : anomalies des membres	Dr Manon BACHY	Chirurgie orthopédique pédiatrique	Hôpital Armand Trousseau	01 44 73 63 24	manon.bachy@aphp.fr
Centre de référence constitutif	CRMERCD	Pr Sophie CHRISTIN-MAITRE	Endocrinologie	Hôpital Saint-Antoine	01 49 28 29 69	sophie.cristin-maitre@aphp.fr
Centre de référence constitutif	CRMERCD	Dr Irène NETCHINE	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital Armand Trousseau	01 44 73 63 36	irene.netchine@aphp.fr
Centre de compétence	TRH	Pr Sophie CHRISTIN-MAITRE	Endocrinologie	Hôpital Saint-Antoine	01 49 28 29 69	sophie.cristin-maitre@aphp.fr
Centre de compétence	MAREP	Dr Erik HERVIEUX	Chirurgie viscérale pédiatrique	Hôpital Armand Trousseau	01 44 73 68 17	erik.hervieux@aphp.fr
Centre de référence constitutif	MARHEA SORARE	Pr Tim ULINSKI	Néphropédiatrie	Hôpital Armand Trousseau	01 44 73 66 62	tim.ulinski@aphp.fr

Paris 13e

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de référence constitutif	CLAD Ile-de-France	Dr Solveig HEIDE	Génétique	Hôpital Pitié-Salpêtrière	01 42 17 76 52	Solveig.heide@aphp.fr
Centre de référence constitutif	CRMERCD	Pr Anne BACHELOT	Endocrinologie	Hôpital Pitié-Salpêtrière	01 42 16 02 54	anne.bachelot@aphp.fr
Centre de référence constitutif	Surdités génétiques	Dr Isabelle MOSNIER	ORL	Hôpital Pitié-Salpêtrière	01 42 17 74 40	isabelle.mosnier@aphp.fr

Paris 14e

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CRMERCD	Pr Guillaume ASSIE	Endocrinologie	Hôpital Cochin	01 58 41 18 05	guillaume.assie@inserm.fr
Centre de compétence	DEV-GEN	Pr Jérôme BERTHERAT	Endocrinologie	Hôpital Cochin	01 58 41 18 95	jerome.bertherat@aphp.fr
Centre de compétence	TRH	Pr Lionel GROUSSIN	Endocrinologie	Hôpital Cochin	01 58 41 19 19	lionel.groussin@cch.aphp.fr

Paris 15e

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de référence constitutif	CLAD Ile-de-France	Pr Jeanne AMIEL	Génétique	Hôpital Necker	01 44 49 51 53	jeanne.amiel@inserm.fr
Centre de référence constitutif	CRMERCD	Dr Dinane SAMARA DIAB-BOUSTANI	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital Necker	01 44 38 17 96	dinane.samara-boustani@nck.aphp.fr
Centre de référence coordonnateur	MAREP	Dr Célia CRETOLLE	Chirurgie pédiatrique	Hôpital Necker	01 44 49 41 56	celia.cretolle@aphp.fr
Centre de référence coordonnateur	MARHEA SORARE adulte	Pr Bertrand KNEBELMANN	Néphrologie	Hôpital Necker	01 44 49 54 61	centre.marhea@nck.aphp.fr
Centre de référence constitutif	MARHEA SORARE adulte	Pr Pascal HOUILLIER	Néphrologie	Hôpital européen Georges Pompidou	01 56 09 56 25	pascal.houillier@inserm.fr
Centre de référence coordonnateur	MARHEA SORARE pédiatrique	Dr Laurence HEIDET	Néphropédiatrie	Bâtiment Laennec	01 44 49 43 82	centre.marhea@nck.aphp.fr
Centre de référence constitutif	MARHEA SORARE pédiatrique	Dr Rosa VARGAS POUSSOU	Néphropédiatrie	Hôpital européen Georges Pompidou	01 56 09 38 81	rosa.vargas@aphp.fr
Centre de référence coordonnateur	Surdités génétiques	Dr Sandrine MARLIN	Génétique	Hôpital Necker	01 71 39 60 04	sandrine.marlin@aphp.fr

Paris 19e

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de référence coordonnateur	CLAD Ile-de-France	Dr Yline CAPRI	Génétique	Hôpital Robert Debré	01 40 03 53 42	yline.capri@aphp.fr
Centre de référence coordonnateur	CRMERCD	Pr Laëtitia MARTINERIE	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital Robert Debré	01 40 03 22 34	laetitia.martinerie@aphp.fr
Centre de compétence	MAREP	Dr Liza ALI	Chirurgie viscérale pédiatrique	Hôpital Robert Debré	01 86 46 82 16	liza.ali@aphp.fr
Centre de référence constitutif	MARHEA SORARE	Pr Julien HOGAN	Néphropédiatrie	Hôpital Robert Debré	01 40 03 24 55	julien.hogan2@aphp.fr
Centre de compétence	Surdités génétiques	Dr Laurence PERRIN	Génétique	Hôpital Robert Debré	01 40 03 36 55	laurence.perrin2@aphp.fr

Paris 20e

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de référence constitutif	MARHEA SORARE	Pr Laurent MESNARD	Néphrologie	Hôpital Tenon	01 56 01 63 17	laurent.mesnard@aphp.fr

Poissy

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de référence constitutif	CLAD Ile-de-France	Dr Denise MOLINA GOMES	Génétique	CHI Poissy	01 39 27 47 00	denise.molinagomes@ght-yvelinesnord.fr
Centre de compétence	DEV-GEN	Dr Nelly SWIERKOWSKI-BLANCHARD	Gynécologie	CHI Poissy	01 39 27 52 52	nelly.swierkowskiblanchard@ght-yvelinesnord.fr

Saint-Maurice

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de référence constitutif	CLAD Ile-de-France : anomalies des membres	Dr Nathaly QUINTERO-PRIGENT	MPR	Hôpitaux de Saint-Maurice	01 43 96 63 50	Nathaly.QUINTERO@ght94n.fr

Valenton

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Ile-de-France : anomalies des membres	Dr Brice LAVRARD	MPR	Institut Robert Merle d'Aubigné	01 45 10 80 80	b.lavrard@irma-valenton.fr

Normandie

Alençon

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Nord-Ouest	Dr Irina Ruxandra CARDAS	Neuropédiatrie	CHI Alençon-Mamers	02 33 32 30 64	rcardas@ch-alençon.fr

Caen

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de référence constitutif	CLAD Nord-Ouest	Dr Aline VINCENT-DEVULDER	Génétique	Bâtiment biologie recherche Côte de Nacre	02 31 27 25 69	vincent-al@chu-caen.fr
Centre de compétence	CRMERCD	Dr Virginie RIBAUT	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital Femme-Enfants-Hématologie Côte de Nacre	03 31 27 25 94	ribault-v@chu-caen.fr
Centre de compétence	DEV-GEN	Dr Virginie RIBAUT	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital Femme-Enfants-Hématologie Côte de Nacre	03 31 27 25 94	ribault-v@chu-caen.fr
Centre de compétence	MAREP	Dr Thierry PETIT	Chirurgie viscérale pédiatrique	Hôpital Femme-Enfants-Hématologie Côte de Nacre	02 31 06 44 89	petit-t@chu-caen.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE adulte	Pr Thierry LOBBEDEV	Néphrologie	Centre Universitaire des Maladies Rénales - Côte de Nacre	02 31 27 25 76	lobbedez-t@chu-caen.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE pédiatrique	Dr Philippe ECKART	Néphropédiatrie	Hôpital Femme-Enfants-Hématologie Côte de Nacre	02 31 27 25 87	eckart-p@chu-caen.fr

Pontorson

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Nord-Ouest	Dr Varoona BIZAOU	Génétique	CH de l'Estran		v.bizaoui@ch-estran.fr

Rouen

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de référence constitutif	CLAD Nord-Ouest	Dr Alice GOLDENBERG	Génétique	Bâtiment Deroque, hôpital Charles Nicolle	02 32 88 87 47	alice.goldenberg@chu-rouen.fr
Centre de compétence	CRMERCD	Dr Mireille CASTANET	Endocrinologie pédiatrique	Bâtiment Debré, hôpital Charles Nicolle	02 32 88 82 16	mireille.castanet@chu-rouen.fr
Centre de compétence	DEV-GEN	Dr Alexandre NACCACHE	Endocrinologie pédiatrique	Bâtiment Debré, hôpital Charles Nicolle	02 32 88 82 16	alexandre.naccache@chu-rouen.fr
Centre de compétence	MAREP	Pr Agnès LIARD ZMUDA	Chirurgie viscérale infantile	Bâtiment Debré, hôpital Charles Nicolle	02 32 88 81 61	agnes.liard-zmuda@chu-rouen.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE adulte	Pr Dominique GUERROT	Néphrologie	Pavillon Saint-Venise, hôpital Bois Guillaume	02 32 88 90 15	dominique.guerrot@chu-rouen.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE pédiatrique	Dr Férielle LOUILLET	Néphropédiatrie	Bâtiment Debré, hôpital Charles Nicolle	02 32 88 85 43	ferielle.louillet@chu-rouen.fr
Centre de compétence	Surdités génétiques	Dr Anne-Marie GUERROT	Génétique	Bâtiment Deroque, hôpital Charles Nicolle	02 32 88 87 47	anne-marie.guerrot@chu-rouen.fr

Nouvelle-Aquitaine

Bordeaux

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de référence coordonnateur	CLAD Sud-Ouest Occitanie Réunion	Pr Didier LACOMBE	Génétique	Ecole de sage-femme, hôpital Pellegrin	05 57 82 03 63	didier.lacombe@chu-bordeaux.fr
Centre de compétence	CRMERCD	Dr Pascal BARAT	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital des enfants, hôpital Pellegrin	05 56 79 87 25	pascal.barat@chu-bordeaux.fr
Centre de compétence	DEV-GEN	Dr Pascal BARAT	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital des enfants, hôpital Pellegrin	05 56 79 87 25	pascal.barat@chu-bordeaux.fr
Centre de compétence	TRH	Dr Sandra POCHELU	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital des enfants, hôpital Pellegrin	05 56 79 87 25	sandra.pochelu@chu-bordeaux.fr
Centre de référence constitutif	MARHEA SORARE adulte	Pr Christian COMBE	Néphrologie	Hôpital Tripode, hôpital Pellegrin	05 56 79 55 37	christian.combe@chu-bordeaux.fr
Centre de référence constitutif	MARHEA SORARE pédiatrique	Pr Jérôme HARAMBAT	Néphropédiatrie	Hôpital Tripode, hôpital Pellegrin	05 57 82 28 28	jerome.harambat@chu-bordeaux.fr
Centre de compétence	Surdités génétiques	Dr Marine LEGENDRE	Génétique	Ecole de sage-femme, hôpital Pellegrin	05 56 79 59 81	marine.legendre@chu-bordeaux.fr

Limoges

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Sud-Ouest Occitanie Réunion	Dr Benjamin DAURIAT	Génétique	Hôpital de la mère et de l'enfant	05 55 05 86 55	benjamin.dauriat@chu-limoges.fr
Centre de compétence	MAREP adulte	Pr Muriel MATHONET	Chirurgie digestive adulte	Hôpital Dupuytren 1	05 55 05 67 13	mathonnet@unilim.fr
Centre de compétence	MAREP pédiatrique	Pr Laurent FOURCADE	Chirurgie pédiatrique viscérale, orthopédique et plastique	Hôpital de la mère et de l'enfant	05 55 05 64 21	laurent.fourcade@unilim.fr
Centre de référence constitutif	MARHEA SORARE adulte	Pr Fatouma TOURE	Néphrologie	Hôpital Dupuytren 2	05 55 05 64 52	fatouma.toure@chu-limoges.fr
Centre de référence constitutif	MARHEA SORARE pédiatrique	Pr Vincent GUIGONIS	Néphropédiatrie	Hôpital de la mère et de l'enfant	05 55 05 63 58	vincent.guigonis@chu-limoges.fr

Poitiers

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Sud-Ouest Occitanie Réunion	Dr Gwenaël LE GUYADER	Génétique	Site de la Milétrie, hôpital Jean Bernard	05 49 44 39 22	gwenael.leguyader@chu-poitiers.fr
Centre de compétence	CRMERCD	Dr Florence COMPAIN	Endocrinologie pédiatrique	Site de la Milétrie, hôpital Jean Bernard	05 49 44 43 22	florence.compain@chu-poitiers.fr
Centre de compétence	DEV-GEN	Dr Diana POTOP	Chirurgie pédiatrique	Site de la Milétrie, hôpital Jean Bernard	05 49 44 42 44	diana.potop@chu-poitiers.fr
Centre de compétence	TRH	Dr Xavier PIGUEL	Endocrinologie	Site de la Milétrie, hôpital Jean Bernard	05 49 44 40 34	xavier.piguel@chu-poitiers.fr

Occitanie

Montpellier

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de référence constitutif	CLAD Sud-Ouest Occitanie Réunion	Pr David GENEVIEVE	Génétique	Hôpital Arnaud de Villeneuve	04 67 33 65 64	d-genevieve@chu-montpellier.fr
Centre de compétence	CRMERCD	Pr Françoise PARIS	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital Arnaud de Villeneuve	04 67 33 66 43	f-paris@chu-montpellier.fr
Centre de référence coordonnateur	DEV-GEN	Pr Nicolas KALFA	Chirurgie urogénitale pédiatrique	Hôpital Lapeyronie	04 67 33 49 81	devgen-mtp@chu-montpellier.fr
Centre de compétence	MAREP	Dr Dominique FORGUES	Chirurgie urogénitale pédiatrique	Hôpital Lapeyronie	04 67 33 49 81	d-forgues@chu-montpellier.fr
Centre de référence constitutif	MARHEA SORARE adulte	Pr Moglie LE QUINTREC	Néphrologie	Hôpital Lapeyronie	04 67 33 09 96	m-lequintrec-donnette@chu-montpellier.fr
Centre de référence constitutif	MARHEA SORARE pédiatrique	Pr Denis MORIN	Néphropédiatrie	Hôpital Arnaud de Villeneuve	04 67 33 67 33	d-morin@chu-montpellier.fr
Centre de référence constitutif	Surdités génétiques	Pr Michel MONDAIN	ORL	Hôpital Gui de Chauliac	04 67 33 68 04	m-mondain@chu-montpellier.fr

Nîmes

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Sud-Ouest Occitanie Réunion	Dr Philippe KHAU VAN KIEN	Génétique	Hôpital Universitaire Carémeau	04 66 68 41 60	philippe.khauvankien@chu-nimes.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE	Pr Olivier MORANNE	Néphrologie	Hôpital Universitaire Carémeau	04 66 68 32 56	olivier.moranne@chu-nimes.fr

Toulouse

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Ile-de-France : anomalies des membres	Abdelaziz ABID	Chirurgie orthopédique	Hôpital des enfants, Purpan	05 34 55 86 94	abid.a@chu-toulouse.fr
Centre de compétence	CLAD Sud-Ouest Occitanie Réunion	Dr Olivier PATAT	Génétique	Hôpital Paule de Viguier, Purpan	05 61 77 90 51	patat.o@chu-toulouse.fr
Centre de référence constitutif	CRMERCD	Pr Thomas EDOUARD	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital des enfants, Purpan	05 34 55 85 49	edouard.t@chu-toulouse.fr
Centre de compétence	DEV-GEN	Pr Olivier ABBO	Chirurgie viscérale pédiatrique	Hôpital des enfants, Purpan	05 34 55 85 16	abbo.o@chu-toulouse.fr
Centre de compétence	TRH	Dr Solange GRUNENWALD	Endocrinologie	Hôpital Larrey	05 67 77 17 01	grunenwald.s@chu-toulouse.fr
Centre de compétence	MAREP	Dr Sofia MOUTTALIB	Chirurgie viscérale pédiatrique	Hôpital des enfants, Purpan	05 34 55 85 07	mouttalib.s@chu-toulouse.fr
Centre de référence coordonnateur	MARHEA SORARE adulte	Pr Dominique CHAUVEAU	Néphrologie	Hôpital Rangueil	05 61 32 32 83	chauveau.d@chu-toulouse.fr
Centre de référence coordonnateur	MARHEA SORARE pédiatrique	Pr Stéphane DECRAMER	Néphropédiatrie	Hôpital des enfants, Purpan	05 34 55 86 64	decramer.s@chu-toulouse.fr
Centre de référence constitutif	Surdités génétiques	Dr Delphine DUPIN DEGUINE	Génétique	Hôpital Pierre Paul Riquet, Purpan	05 61 77 90 79	dupin-deguine.d@chu-toulouse.fr

Pays de la Loire

Angers

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de référence constitutif	CLAD Ouest	Dr Estelle COLIN	Génétique	Bâtiment Robert Debré	02 41 35 34 70	escolin@chu-angers.fr
Centre de compétence	CRMERCD	Dr Natacha BOUHOURS-NOUET	Endocrinologie pédiatrique	Bâtiment Robert Debré	02 41 35 79 30	Nabouhours-nouet@chu-angers.fr
Centre de compétence	DEV-GEN	Pr Régis COUTANT	Endocrinologie pédiatrique	Bâtiment Robert Debré	02 41 35 56 55	recoutant@chu-angers.fr
Centre de référence coordonnateur	TRH	Pr Patrice RODIEN	Endocrinologie	Bâtiment Hotel Dieu Nord	02 41 35 42 63	parodien@chu-angers.fr
Centre de compétence	MAREP adulte	Dr Nina DIB	Hépatogastro-entérologie	Bâtiment Sainte-Marie Nord	02 41 35 42 95	hge@chu-angers.fr
Centre de compétence	MAREP pédiatrique	Pr Guillaume PODEVIN	Chirurgie viscérale pédiatrique	Bâtiment Robert Debré	02 41 35 42 95	gupodevin@chu-angers.fr
Centre de compétence	Surdités génétiques	Dr Estelle COLIN	Génétique	Bâtiment Robert Debré	02 41 35 34 70	escolin@chu-angers.fr

Le Mans

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Ouest	Dr Radka STOEVA	Génétique	Bâtiment Aliénor	02 44 71 01 84	rstoeva@ch-lemans.fr
Centre de compétence	Surdités génétiques	Dr Radka STOEVA	Génétique	Bâtiment Aliénor	02 44 71 01 84	rstoeva@ch-lemans.fr

Nantes

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de référence constitutif	CLAD Ouest	Dr Bertrand ISIDOR	Génétique	Hôpital femme-enfant-adolescent	02 40 08 32 45	bertrand.isidor@chu-nantes.fr
Centre de compétence	CRMERCD	Dr Sabine BARON	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital femme-enfant-adolescent	02 40 08 34 80	sabine.baron@chu-nantes.fr
Centre de compétence	DEV-GEN	Dr Sabine BARON	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital femme-enfant-adolescent	02 40 08 34 80	sabine.baron@chu-nantes.fr
Centre de compétence	TRH	Dr Sabine BARON	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital femme-enfant-adolescent	02 40 08 34 80	sabine.baron@chu-nantes.fr
Centre de compétence	MAREP adulte	Pr Guillaume MEURETTE	Chirurgie cancérologique, digestive et endocrinienne adulte	Hôtel-Dieu	02 40 08 30 22	guillaume.meurette@chu-nantes.fr
Centre de compétence	MAREP pédiatrique	Dr Audrey GUINOT	Chirurgie viscérale infantile	Hôpital femme-enfant-adolescent	02 40 08 35 85	audrey.guinot@chu-nantes.fr
Centre de référence constitutif	MARHEA SORARE adulte	Dr Lucile FIGUERES	Néphrologie	Jean Monnet	02 40 08 75 31	lucile.figueres@chu-nantes.fr
Centre de référence constitutif	MARHEA SORARE pédiatrique	Dr Gwenaëlle ROUSSEY	Néphropédiatrie	Hôpital femme-enfant-adolescent	02 40 08 34 80	gwenaelle.roussey@chu-nantes.fr
Centre de compétence	Surdités génétiques	Dr Marie VINCENT	Génétique	Hôpital femme-enfant-adolescent	02 40 08 32 45	marie.vincent@chu-nantes.fr

Provence-Alpes-Côte d'Azur

Marseille

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Ile-de-France : anomalies des membres	Pr Jean-Luc JOUVE	Chirurgie orthopédique pédiatrique	Hôpital Timone	04 91 38 86 56	jean-luc.jouve@ap-hm.fr
Centre de référence constitutif	CLAD Sud-Est	Dr Sabine SIGAUDY	Génétique	Hôpital Timone	04 91 38 67 34	sabine.sigaudy@ap-hm.fr
Centre de compétence	CRMERCD	Dr Sarah CASTETS	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital Timone	04 91 38 83 83	sarah.castets@ap-hm.fr
Centre de compétence	DEV-GEN	Pr Rachel REYNAUD	Endocrinologie pédiatrique	Hôpital Timone	04 91 38 83 83	Rachel.REYNAUD@ap-hm.fr
Centre de compétence	TRH	Pr Thierry BRUE	Endocrinologie	Hôpital de la Conception	04 91 38 35 00	thierry.brue@ap-hm.fr
Centre de référence constitutif	MAREP adulte	Dr Julie DUCLOS	Chirurgie digestive	Hôpital Timone	04 91 38 84 87	chirdig.timone@ap-hm.fr
Centre de référence constitutif	MAREP pédiatrique	Dr Anne DARIEL	Chirurgie viscérale et urologie pédiatrique	Hôpital Timone	04 91 38 66 73	anne.dariel@ap-hm.fr
Centre de référence constitutif	MARHEA SORARE adulte	Pr Stéphane BURTEY	Néphrologie	Hôpital de la Conception	04 91 38 30 42	stephane.burtey@ap-hm.fr
Centre de référence constitutif	MARHEA SORARE pédiatrique	Pr Michel TSIMARATOS	Néphropédiatrie	Hôpital de la Timone	04 91 38 80 50	Michel.TSIMARATOS@ap-hm.fr
Centre de compétence	Surdités génétiques	Dr Sabine SIGAUDY	Génétique	Hôpital Timone	04 91 38 67 34	sabine.sigaudy@ap-hm.fr

Nice

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Sud-Est	Dr Kaoula ZAAFRANE-KHACHNAOUI	Génétique	Hôpital l'Archet 2	04 92 03 62 43	zaafranehachnaoui.k@chu-nice.fr
Centre de compétence	CRMERCD	Pr Nicolas CHEVALIER	Endocrinologie	Hôpital l'Archet 2	04 92 03 55 19	chevalier.n@chu-nice.fr
Centre de compétence	DEV-GEN	Pr Nicolas CHEVALIER	Endocrinologie	Hôpital l'Archet 2	04 92 03 55 19	chevalier.n@chu-nice.fr
Centre de compétence	TRH	Pr Nicolas CHEVALIER	Endocrinologie	Hôpital l'Archet 2	04 92 03 55 19	chevalier.n@chu-nice.fr
Centre de compétence	MAREP	Pr Jean BREAUD	Chirurgie viscérale et urologique	Hôpitaux pédiatriques CHU Lenval	04 92 03 03 16	breaud.j@pediatrie-chulenal-nice.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE adulte	Pr Vincent ESNAULT	Néphrologie	Hôpital Pasteur	04 92 03 88 70	esnault.v@chu-nice.fr
Centre de compétence	MARHEA SORARE pédiatrique	Dr Julie BERNARDOR	Néphropédiatrie	Hôpital l'Archet 2	04 92 03 63 65	bernardor.j@chu-nice.fr

Toulon

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Sud-Est	Dr Maude GRELET	Génétique	Hôpital sainte-Musse	04 94 14 50 05	maude.grelet@ch-toulon.fr

Guadeloupe

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Ile-de-France	Dr Marilyn LACKMY	Génétique	Pointe-à-Pitre / Abymes	05 90 89 14 81	marilyn.lackmy@chu-guadeloupe.fr
Centre de compétence	DEV-GEN	Dr Marie-Eve GATIBELZA	Chirurgie pédiatrique	Pointe-à-Pitre / Abymes	05 90 89 10 10	marie-eve.gatibelza@chu-guadeloupe.fr
Centre de compétence	MAREP	Dr Audrey PAYGAMBAR	Chirurgie pédiatrique	Pointe-à-Pitre / Abymes	05 90 89 10 10	audrey.paygambar@chu-guadeloupe.fr

Guyane

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Ile-de-France	Dr Narcisse ELENGA	Pédiatrie	Hôpital Andrée Rosemon	05 94 39 77 37	narcisse.elenga@ch-cayenne.fr

Martinique

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de compétence	CLAD Sud-Ouest Occitanie Réunion	Dr Elisabeth SARRAZIN	Génétique	Hôpital P. Zobda-Quitman	05 96 55 22 64	elisabeth.sarrazin@chu-martinique.fr
Centre de compétence	MAREP	Dr Hélène FRANCOIS-CORIDON	Chirurgie infantile	Maison de la Femme, de la Mère et de l'Enfant	05 96 55 69 37	helene.coridon@chu-fortdefrance.fr

Réunion

Label	Centre Maladies Rares	Nom du responsable	Spécialité	Site	Téléphone	Mail
Centre de référence constitutif	CLAD Sud-Ouest Occitanie Réunion	Pr Bérénice ROY-DORAY	Génétique	Site Félix Guyon	02 62 90 64 00	berenice.doray@chu-reunion.fr
Centre de compétence	CRMERCD	Dr Laure HOUDON NGUYEN	Endocrinologie pédiatrique	Site Félix Guyon	02 62 90 56 10	laure.houdon@chu-reunion.fr
Centre de compétence	DEV-GEN	Dr Patricia PIGEON-KHERCHICHE	Endocrinologie pédiatrique	Site Félix Guyon	02 62 90 57 21	p.pigeonk@chu-reunion.fr
Centre de compétence	TRH	Dr Laure HOUDON NGUYEN	Endocrinologie pédiatrique	Site Félix Guyon	02 62 90 56 10	laure.houdon@chu-reunion.fr
Centre de compétence	MAREP adulte	Dr Bénédicte DE PARSEVAL	Chirurgie digestive et gastro-entérologie adulte	Site Félix Guyon	02 62 90 54 60	benedicte.deparseval@chu-reunion.fr
Centre de compétence	MAREP pédiatrique	Pr Frédérique SAUVAT	Chirurgie infantile	Site Félix Guyon	02 62 90 54 90	frederique.sauvat@chu-reunion.fr
Centre de référence constitutif	MARHEA SORARE adulte	Pr Henri VACHER-COPONAT	Néphrologie	Site Félix Guyon	02 62 90 55 52	henri.vacher-coponat@univ-reunion.fr
Centre de référence constitutif	MARHEA SORARE pédiatrique	Dr Olivier DUNAND	Néphropédiatrie	Site Félix Guyon	02 62 90 56 31	olivier.dunand@chu-reunion.fr
Centre de compétence	Surdités génétiques	Dr Marta SPODENKIEWICZ	Génétique	Site Sud	02 62 35 92 48	marta.spodenkiewicz@chu-reunion.fr

Associations de patients :

Association TintaMARre pour les malformations anorectales

Site : <https://www.helloasso.com/associations/association-tintamarre>

Contact : associationtintamarre@gmail.com

ASSEDEA - Association d'étude et d'aide aux personnes concernées par une malformation de membre(s)

Site : <https://www.assedea.fr>

Contact : Contact@assedea.fr

UNANIMES - Union des Associations Nationales pour l'Inclusion des Malentendants et des Sourds

Site : <https://www.unanimes.fr>

Contact : info@unanimes.fr

AIRG-France – Association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques

Site : <https://www.airg-france.fr/>

Contact : airg.permanence@orange.fr

Alliance Maladies Rares

Site : <https://www.alliance-maladies-rares.org>

Contact : contact@maladiesrares.org

Maladies Rares Info Service

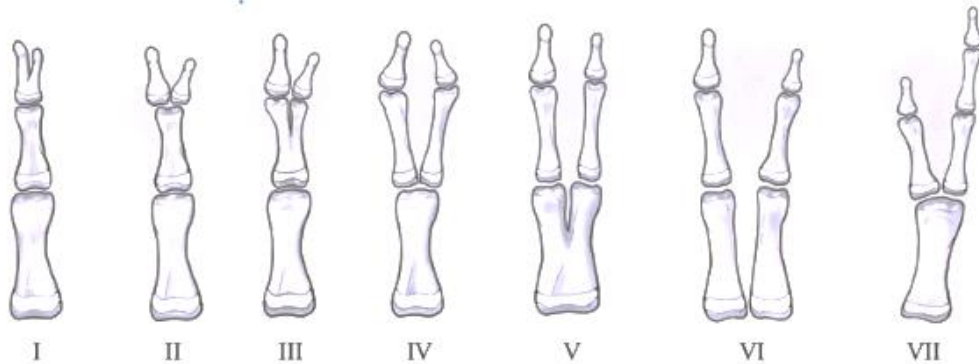
Site : <https://www.maladiesraresinfo.org/>

Contact : 0800 40 40 43

Annexe 3. Diagnostics différentiels

	Eléments communs	Eléments différentiels
Syndrome de Okhiro	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte radiale - Syndrome de Stilling-Duane - Malformation rénale - Surdité de perception ou de transmission parfois associ�e à une dysplasie de l'oreille externe - Malformation cardiaque - Sténose anale - Atrésie des choanes 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypoplasie des pouces et/ou radiale préférentiellement (80% vs 9% dans le syndrome de Townes Brocks) - Syndrome de Stilling-Duane beaucoup plus fréquente (50%) - Troubles de la conduction cardiaque (5%) - Scoliose (10%)
Syndrome de Goldenhar	<ul style="list-style-type: none"> - Dysplasie des oreilles externes - Surdité - Dermoides �pibulbaires - Malformation cardiaque - Malformation rénale 	<ul style="list-style-type: none"> - Microsomie cranio-faciale unilatérale ou asymétrique : hypoplasie de la mandibule, du maxillaire, de l'os malaire et/ou de l'arcade zygomatique - Malformation vertébrale
Syndrome Branchio-Oto-Rénal	<ul style="list-style-type: none"> - Surdité neurosensorielle ou mixte - Dysplasie des oreilles externes - Malformation rénale 	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de malformation ano-rectale - Absence d'atteinte des extrémités - Anomalies branchiales
Syndrome CHARGE	<ul style="list-style-type: none"> - Malformation cardiaque - Malformation rénale - Malformation ano-rectale - Surdité neurosensorielle ou mixte avec dysplasie des oreilles externes - Colobome 	<ul style="list-style-type: none"> - Possible atteinte du système nerveux central - Hypoplasie sévère des canaux semi-circulaires - Anomalies des bulbes olfactifs
Association VACTERL	<ul style="list-style-type: none"> - Malformation ano-rectale - Malformation cardiaque - Atteinte pré-axiale des membres supérieurs - Malformation rénale 	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte vertébrale - Fistule trachéo-oesophagienne - Trachéomalacie
Anémie de Fanconi	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte pré-axiale des membres supérieurs - Malformation cardiaque - Surdité - Malformation rénale 	<ul style="list-style-type: none"> - Retard de croissance - Microcéphalie - Insuffisance médullaire - Anomalie de pigmentation cutan�e

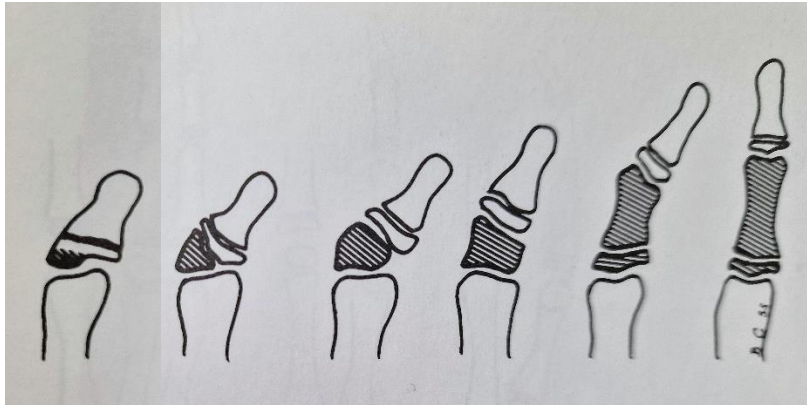
Annexe 4. Classification de Wassel des polydactylies pré-axiales



5. *Orphanosyndactyla* (Fibular fibra) 2025

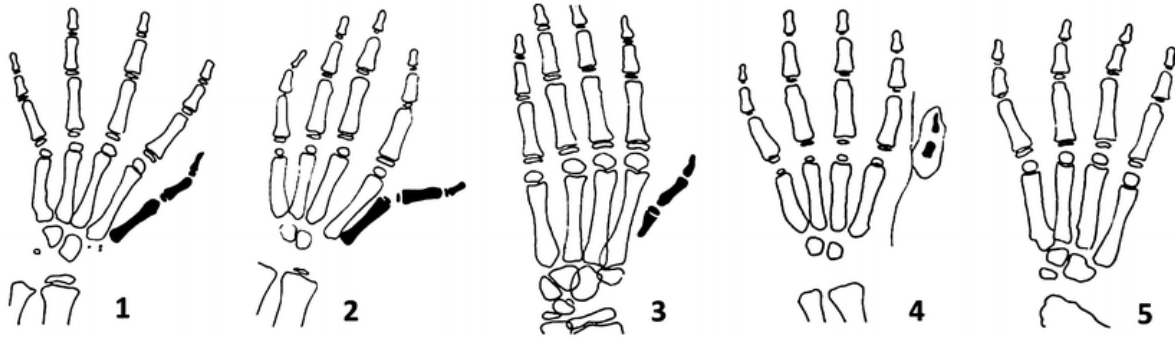
- Type I : Phalange distale bifide
- Type II : phalange distale dupliquée
- Type III : phalange proximale bifide
- Type IV : phalange proximale dupliquée
- Type V : métacarpien bifide
- Type VI : métacarpien dupliqué
- Type VII : triphalangisme

Annexe 5. Classification de Buck Gramko des pouces triphalangés



- Type 1 : triphalangisme rudimentaire
- Type 2 : triphalangisme avec petite phalange médiane triangulaire (type brachymésophalangé)
- Type 3 : triphalangisme avec phalange médiane trapézoïdale (type intermédiaire)
- Type 4 : triphalangisme avec une longue phalange médiane rectangulaire (type dolichophalangé) ; Le pouce est alors le plus souvent non opposable, situé dans le même plan que les doigts latéraux, l'articulation carpométacarpienne raide (comme pour un index).
- Type 5 : pouce triphalangé hypoplasique
- Type 6 : pouce triphalangé associé à une polydactylie

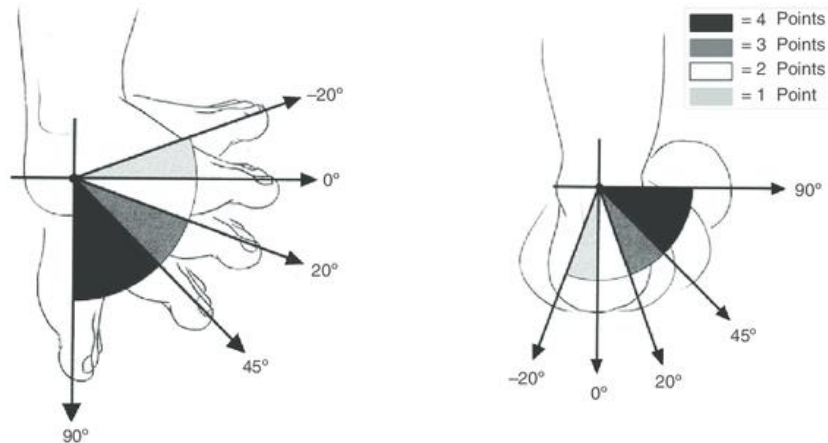
Annexe 6. Classification de Bauth des hypoplasies du pouce



- Type I : discret raccourcissement isolé
- Type II : diminution de taille, hypoplasie de l'éminence thénar, brièveté de la première commissure, articulation métacarpo-phalangienne plus ou moins stable
- Type III : aplasie totale de l'éminence thénar, brièveté de la première commissure, instabilité constante de l'articulation métacarpophalangienne, interphalangienne plus ou moins raide. Les muscles extrinsèques sont souvent absents. On distingue les sous-types III A et III B selon la présence ou non d'une articulation carpo-métacarpienne
- Type IV : pouce flottant, relié à la main par un simple pédicule cutané, absence de premier métacarpien
- Type V : aplasie totale du pouce

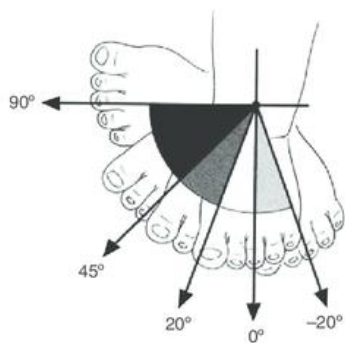
Annexe 7 – Classification des pieds bots de Dimeglio (tirée de Tripathy et al.)

Grade	Type	Frequency, %	Score
I	Benign	20	(<5)
II	Moderate	23	(=5<10)
III	Severe	35	(=10<15)
IV	Very severe	12	(=15<20)

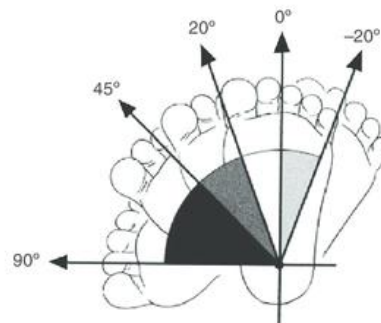


Equinus assessment in the sagittal plane

Varus assessment in the frontal plane



Derotation assessment of the calcaneal-foot block in the horizontal plane



Forefoot assessment in relation to the hindfoot in the horizontal plane

Congenital clubfoot assessment according to the severity scale

Features:	Points	Features:	Points
Reproducibility		Other parameters	
90°–45°	4	Posterior fold	1
45°–20°	3	Medial fold	1
20°–0°	2	Cavus	1
<0° to –20°	1	Poor muscle condition	1

Annexe 8. Synthèse du bilan initial et du suivi du syndrome de Townes Brocks

Spécialité	Bilan initial	Suivi
Médecin généraliste / Pédiatre		Suivi classique : développement psychomoteur, croissance etc
Génétique	<p>Interrogatoire : antécédents personnels et familiaux</p> <p>Examen clinique : recherche de signes évocateurs (malformation des membres, signes morphologiques etc)</p> <p>Analyse génétique</p>	<p>Selon le souhait du patient et du médecin traitant</p> <p>Conseil génétique : grossesse, apparentés</p>
Chirurgie orthopédique	<p>Examen clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recherche de malformation du pouce • Etude de la mobilité et la stabilité articulaire • Recherche de pied bot <p>Radiographies des mains</p>	<p>Dépendant de l'atteinte au bilan initial</p> <p>Pas de suivi si pas d'atteinte initiale</p>
ORL	<p>Bilan auditif adapté à l'âge</p> <p>Surdité : scanner des rochers et/ou IRM de l'oreille</p>	<p>Dépendant de l'atteinte au bilan initial et du type d'intervention chirurgicale le cas échéant</p> <p>Audiométrie annuelle systématique pour les asymptomatiques</p>
Chirurgie viscérale	Examen clinique	<p>Dépendant de l'atteinte au bilan initial</p> <p>Pas de suivi si pas d'atteinte initiale</p>
Néphrologie	<p>Examen clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signes fonctionnels urinaires, infections urinaires • Croissance staturo-pondérale • Tension artérielle. <p>Bilan biologique sanguin :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Créatininémie • Estimation du débit de filtration glomérulaire • +/- Dosage de cystatine C complémentaire (faible masse musculaire, dénutrition) <p>Bilan biologique urinaire :</p>	<p>Dépendant de l'atteinte au bilan initial</p> <p><u>Au minimum (en présence ou non d'une malformation rénale au bilan initial) :</u></p> <p>Tous les ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tension artérielle • Croissance staturo-pondérale • Microalbuminurie et créatininurie sur échantillon • Créatininémie et estimation du DFG : fréquence

	<p>Protéinurie et créatininurie</p> <p>Imagerie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Echographie rénale et des voies urinaires : anomalie de nombre, de structure et de position, hyperéchogénicité, différenciation, lésions kystiques dilatation ; mesure de la taille des reins • Cystographie en cas de suspicion d'uropathie (reflux vésico-urétéral) • +/- scintigraphie ou uro-IRM 	<p>déterminée selon le niveau de fonction rénale</p> <p>Tous les 2 ans :</p> <p>Echographie rénale</p>
Cardiologie	<p>Examen clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recherche de signes d'insuffisance cardiaque • Auscultation cardiaque <p>Echocardiographie transthoracique</p> <p>+/- ECG, radiographie pulmonaire</p>	<p>Dépendant de l'atteinte au bilan initial</p> <p>Pas de suivi si pas d'atteinte initiale</p>
Endocrinologie	<p>Examen clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Courbe de croissance • Examen des organes génitaux externes <p>Bilan thyroïdien (TSH)</p> <p>Si cryptorchidie bilatérale / hypospadias postérieur : bilan hormonal néonatal (testostéronémie, dihydrotestostérone, delta 4 androsténédione, SDHEA, DHEA, ACTH et AMH), SRY, caryotype +/- cinétique hormonale durant la mini-puberté</p>	<p>Surveillance clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suivi de la croissance • Recherche de signes d'hypothyroïdie <p>Surveillance biologique à partir de 2 ans : TSH</p> <p>Si cryptorchidie bilatérale / hypospadias postérieur : évaluation du fonctionnement testiculaire en période pubertaire</p>
Ophtalmologie	<p>Comportement visuel/acuité visuelle</p> <p>Examen de la réfraction sous cycloplégie</p> <p>Examen à la lampe à fente</p> <p>Examen du fond d'œil</p> <p>Etude de l'oculomotricité</p>	<p>Dépendant de l'atteinte au bilan initial</p> <p>Pas de suivi si pas d'atteinte initiale</p>

Références bibliographiques

1. Albrecht B, Liebers M, Kohlhase J. Atypical phenotype and intrafamilial variability associated with a novel SALL1 mutation. *Am J Med Genet A*. 15 févr 2004;125A(1):102-4.
2. Balakrishnan G, Vijayaragavan S, Somesh B. Restoration of Five Digit Hand in Type III B & C Thumb Hypoplasia—A Game Changer in Surgical Management. *Indian J Plast Surg*. déc 2020;53(3):349-56.
3. Bardakjian TM, Schneider AS, Ng D, Johnston JJ, Biesecker LG. Association of a de novo 16q copy number variant with a phenotype that overlaps with Lenz microphthalmia and Townes-Brocks syndromes. *BMC Med Genet*. 16 déc 2009;10:137.
4. Barry JS, Reddy MA. The association of an epibulbar dermoid and Duane syndrome in a patient with a SALL1 mutation (Townes-Brocks Syndrome). *Ophthalmic Genet*. déc 2008;29(4):177-80.
5. Beaudoux O, Lebre AS, Doco Fenzy M, Spodenkiewicz M, Canivet E, Colosio C, et al. Adult diagnosis of Townes-Brocks syndrome with renal failure: Two related cases and review of literature. *Am J Med Genet A*. mars 2021;185(3):937-44.
6. Blanck C, Kohlhase J, Engels S, Burfeind P, Engel W, Bottani A, et al. Three novel SALL1 mutations extend the mutational spectrum in Townes-Brocks syndrome. *J Med Genet*. avr 2000;37(4):303-7.
7. Borozdin W, Steinmann K, Albrecht B, Bottani A, Devriendt K, Leipoldt M, et al. Detection of heterozygous SALL1 deletions by quantitative real time PCR proves the contribution of a SALL1 dosage effect in the pathogenesis of Townes-Brocks syndrome. *Hum Mutat*. févr 2006;27(2):211-2.
8. Botzenhart EM, Bartalini G, Blair E, Brady AF, Elmslie F, Chong KL, et al. Townes-Brocks syndrome: twenty novel SALL1 mutations in sporadic and familial cases and refinement of the SALL1 hot spot region. *Hum Mutat*. févr 2007;28(2):204-5.
9. Botzenhart EM, Green A, Ilyina H, König R, Lowry RB, Lo IFM, et al. SALL1 mutation analysis in Townes-Brocks syndrome: twelve novel mutations and expansion of the phenotype. *Hum Mutat*. sept 2005;26(3):282.
10. Bozal-Basterra L, Martín-Ruiz I, Pirone L, Liang Y, Sigurðsson JO, Gonzalez-Santamarta M, et al. Truncated SALL1 Impedes Primary Cilia Function in Townes-Brocks Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 1 févr 2018;102(2):249-65.
11. Cady R, Hennessey TA, Schwend RM. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Congenital Clubfoot. *Pediatrics*. 1 févr 2022;149(2):e2021055555.
12. Choi WI, Kim JH, Yoo HW, Oh SH. A family with Townes-Brocks syndrome with congenital hypothyroidism and a novel mutation of the SALL1 gene. *Korean J Pediatr*. déc 2010;53(12):1018-21.
13. Chotel F, Wicart P, Kohler R. Le pied, de l'enfance...à l'adolescence. Sauramps Medical; 2014.
14. Christians A, Kesdiren E, Hennies I, Hofmann A, Trowe MO, Brand F, et al. Heterozygous variants in the DVL2 interaction region of DACT1 cause CAKUT and features of Townes-Brocks syndrome 2. *Hum Genet*. janv 2023;142(1):73-88.
15. Dautel G. Malformations congénitales du pouce. EMC - Techniques chirurgicales - Orthopédie - Traumatologie. avr 2012;7(2):1-13.
16. de Beaufort CMC, van den Akker ACM, Kuijper CF, Broers CJM, de Jong JR, de Beer SA, et al. The importance of screening for additional anomalies in patients with anorectal malformations: A retrospective cohort study. *J Pediatr Surg*. 25 nov 2022;S0022-3468(22)00740-0.
17. de Celis JF, Barrio R. Regulation and function of Spalt proteins during animal development. *The International Journal of Developmental Biology*. 1 nov 2009;53(8-9-10):1385-98.
18. de Vries-Van der Weerd MA, Willems PJ, Mandema HM, ten Kate LP. A new family with the Townes-Brocks syndrome. *Clin Genet*. sept 1988;34(3):195-200.
19. Devriendt K, Fryns JP, Lemmens F, Kohlhase J, Liebers M. Somatic mosaicism and variable expression of Townes-Brocks syndrome. *Am J Med Genet*. 1 août 2002;111(2):230-1.
20. Ducoulombier V, Chiquet R, Graf S, Leroy B, Bouquet G, Verdun S, et al. Usefulness of a Visual Analog Scale for Measuring Anxiety in Hospitalized Patients Experiencing Pain: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Pain Management Nursing*. 1 déc 2020;21(6):572-8.
21. Engels S, Kohlhase J, McGaughan J. A SALL1 mutation causes a branchio-oto-renal syndrome-like phenotype. *J Med Genet*. juin 2000;37(6):458-60.
22. Faguer S, Pillet A, Chassaing N, Merhenberger M, Bernadet-Monrozies P, Guitard J, et al. Nephropathy in Townes-Brocks syndrome (SALL1 mutation): imaging and pathological findings in adulthood. *Nephrol Dial Transplant*. avr 2009;24(4):1341-5.

23. Fang JX, Zhang JS, Wang MM, Liu L. Novel mutation in the SALL1 gene in a four-generation Chinese family with uraemia: A case report. *World J Clin Cases*. 16 juill 2022;10(20):7068-75.
24. Ferraz FG, Nunes L, Ferraz ME, Sousa JP, Santos M, Carvalho C, et al. Townes-Brocks syndrome. Report of a case and review of the literature. *Ann Genet*. 1989;32(2):120-3.
25. Furniss D, Critchley P, Giele H, Wilkie AOM. Nonsense-mediated decay and the molecular pathogenesis of mutations in SALL1 and GLI3. *Am J Med Genet A*. 15 déc 2007;143A(24):3150-60.
26. Hovius SER, Potuijt JWP, van Nieuwenhoven CA. Triphalangeal thumb: clinical features and treatment. *J Hand Surg Eur Vol*. janv 2019;44(1):69-79.
27. Hwang DY, Dworschak GC, Kohl S, Saisawat P, Vivante A, Hilger AC, et al. Mutations in 12 known dominant disease-causing genes clarify many congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int*. juin 2014;85(6):1429-33.
28. Ilhan O, Gumus E, Hakan N, Istar H, Harmandar B, Olgun H, et al. A Genotyped Case of Townes–Brocks Syndrome with Absent Pulmonary Valve Syndrome from Turkey. *J Pediatr Genet [Internet]*. 10 déc 2021 [cité 27 janv 2023]; Disponible sur: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0041-1740371>
29. Innoceta AM, Olivucci G, Parmeggiani G, Scarano E, Pragliola A, Graziano C. Chromosomal Microarray Analysis Identifies a Novel SALL1 Deletion, Supporting the Association of Haploinsufficiency with a Mild Phenotype of Townes–Brocks Syndrome. *Genes*. févr 2023;14(2):258.
30. Johansson M, Karltorp E, Asp F, Berninger E. A Prospective Study of Genetic Variants in Infants with Congenital Unilateral Sensorineural Hearing Loss. *J Clin Med*. 7 janv 2023;12(2):495.
31. Johnson JP, Poskanzer LS, Sherman S. Three-generation family with resemblance to Townes-Brocks syndrome and Goldenhar/oculoauriculovertebral spectrum. *Am J Med Genet*. 11 janv 1996;61(2):134-9.
32. Journeau P, Dautel G. Anomalies congénitales du pouce. *EMC - Pédiatrie*. nov 2005;2(4):257-76.
33. Kaiser-Rogers KA, Rao KW, Michaelis RC, Lese CM, Powell CM. Usefulness and limitations of FISH to characterize partially cryptic complex chromosome rearrangements. *Am J Med Genet*. 6 nov 2000;95(1):28-35.
34. Keegan CE, Mulliken JB, Wu BL, Korf BR. Townes-Brocks syndrome versus expanded spectrum hemifacial microsomia: review of eight patients and further evidence of a « hot spot » for mutation in the SALL1 gene. *Genet Med*. 2001;3(4):310-3.
35. Kiefer SM, Robbins L, Barina A, Zhang Z, Rauchman M. SALL1 truncated protein expression in Townes-Brocks syndrome leads to ectopic expression of downstream genes. *Human Mutation*. 2008;29(9):1133-40.
36. Knoblauch H, Thiel G, Tinschert S, Körner H, Tennstedt C, Chaoui R, et al. Clinical and molecular cytogenetic studies of a large de novo interstitial deletion 16q11.2-16q21 including the putative transcription factor gene SALL1. *J Med Genet*. mai 2000;37(5):389-92.
37. Kohlase J. Townes-Brocks syndrome.
38. Kohlase J. SALL1 mutations in Townes-Brocks syndrome and related disorders. *Hum Mutat*. déc 2000;16(6):460-6.
39. Kohlase J, Liebers M, Backe J, Baumann-Müller A, Bembea M, Destrée A, et al. High incidence of the R276X SALL1 mutation in sporadic but not familial Townes-Brocks syndrome and report of the first familial case. *J Med Genet*. nov 2003;40(11):e127.
40. Kohlase J, Taschner PE, Burfeind P, Pasche B, Newman B, Blanck C, et al. Molecular analysis of SALL1 mutations in Townes-Brocks syndrome. *Am J Hum Genet*. févr 1999;64(2):435-45.
41. Kohlase J, Wischermann A, Reichenbach H, Froster U, Engel W. Mutations in the SALL1 putative transcription factor gene cause Townes-Brocks syndrome. *Nat Genet*. janv 1998;18(1):81-3.
42. Kohlase J. Townes-Brocks Syndrome. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., éditeurs. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 14 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1445/>
43. Kosaki R, Fujimaru R, Samejima H, Yamada H, Izumi K, Iijima K, et al. Wide phenotypic variations within a family with SALL1 mutations: Isolated external ear abnormalities to Goldenhar syndrome. *Am J Med Genet A*. 15 mai 2007;143A(10):1087-90.
44. Kurnit DM, Steele MW, Pinsky L, Dibbins A. Autosomal dominant transmission of a syndrome of anal, ear, renal, and radial congenital malformations. *J Pediatr*. août 1978;93(2):270-3.
45. Lawrence C, Hong-McAtee I, Hall B, Hartsfield J, Rutherford A, Bonilla T, et al. Endocrine abnormalities in Townes-Brocks syndrome. *Am J Med Genet A*. sept 2013;161A(9):2266-73.

46. Liberalesso PBN, Cordeiro ML, Karuta SCV, Koladycz KRJ, Nitsche A, Zeigelboim BS, et al. Phenotypic and genotypic aspects of Townes-Brock syndrome: case report of patient in southern Brazil with a new SALL1 hotspot region nonsense mutation. *BMC Med Genet.* 6 nov 2017;18(1):125.
47. Lin FJ, Lu W, Gale D, Yao Y, Zou R, Bian F, et al. Delayed diagnosis of Townes-Brocks syndrome with multicystic kidneys and renal failure caused by a novel SALL1 nonsense mutation: A case report. *Exp Ther Med.* avr 2016;11(4):1249-52.
48. Lorencin M, Bulic K. On-Top Index Pollicization After a Partial Amputation of a Syndactylized Hypoplastic Thumb in a Patient With Townes-Brocks Syndrome. *Ann Plast Surg.* sept 2017;79(3):e7-10.
49. Lugli L, Rossi C, Ceccarelli PL, Calabrese O, Bedetti L, Miselli F, et al. Townes-Brocks syndrome with craniosynostosis in two siblings. *Eur J Med Genet.* déc 2022;65(12):104642.
50. Marlin S, Blanchard S, Slim R, Lacombe D, Denoyelle F, Alessandri JL, et al. Townes-Brocks syndrome: detection of a SALL1 mutation hot spot and evidence for a position effect in one patient. *Hum Mutat.* 1999;14(5):377-86.
51. Miller EM, Hopkin R, Bao L, Ware SM. Implications for genotype-phenotype predictions in Townes-Brocks syndrome: case report of a novel SALL1 deletion and review of the literature. *Am J Med Genet A.* mars 2012;158A(3):533-40.
52. Monteiro de Pina-Neto J. Phenotypic variability in Townes-Brocks syndrome. *Am J Med Genet.* mai 1984;18(1):147-52.
53. Morisada N, Sekine T, Ishimori S, Tsuda M, Adachi M, Nozu K, et al. 16q12 microdeletion syndrome in two Japanese boys. *Pediatr Int.* oct 2014;56(5):e75-78.
54. Neri G, Blumberg B, Miles PV, Opitz JM. Sensorineural deafness in the FG syndrome: report on four new cases. *Am J Med Genet.* oct 1984;19(2):369-77.
55. Newman WG, Brunet MD, Donnai D. Townes-Brocks syndrome presenting as end stage renal failure. *Clin Dysmorphol.* janv 1997;6(1):57-60.
56. O'Callaghan M, Young ID. The Townes-Brocks syndrome. *Journal of Medical Genetics.* 1 juill 1990;27(7):457-61.
57. Ozols D, Butnere MM, Petersons A. Methods for Congenital Thumb Hypoplasia Reconstruction. A Review of the Outcomes for Ten Years of Surgical Treatment. *Medicina (Kaunas).* 20 sept 2019;55(10):610.
58. Reardon W, Casserly LF, Birkenhäger R, Kohlhase J. Kidney failure in Townes-Brocks syndrome: an under recognized phenomenon? *Am J Med Genet A.* 1 nov 2007;143A(21):2588-91.
59. Reid IS, Turner G. Familial and abnormality. *J Pediatr.* juin 1976;88(6):992-4.
60. Rodríguez asensio J, Rodríguez rosell MV, Ramos pérez A. Hipoacusia en el síndrome de townes-brocks. *Acta Otorrinolaringológica Española.* 1 janv 2003;54(7):518-22.
61. Rogers BH, Schmiegl SL, Pehnke ME, Shah AS. Evaluation and Management of Preaxial Polydactyly. *Curr Rev Musculoskelet Med.* août 2020;13(4):545-51.
62. Rossmiller DR, Pasic TR. Hearing loss in Townes-Brocks syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* sept 1994;111(3 Pt 1):175-80.
63. Salerno A, Kohlhase J, Kaplan BS. Townes-Brocks syndrome and renal dysplasia: a novel mutation in the SALL1 gene. *Pediatr Nephrol.* janv 2000;14(1):25-8.
64. Sanchez-Jimeno C, Bustamante-Aragónés A, Infantes-Barbero F, Rodríguez De Alba M, Ramos C, Trujillo-Tiebas MJ, et al. Two interstitial rearrangements (16q deletion and 17p duplication) in a child with MR/MCA. *Clin Case Rep.* déc 2014;2(6):303-9.
65. Serville F, Lacombe D, Saura R, Billeaud C, Sergent MP. Townes-Brocks syndrome in an infant with translocation t (5;16). *Genet Couns.* 1993;4(2):109-12.
66. Shearer AE, Hildebrand MS, Smith RJ. Hereditary Hearing Loss and Deafness Overview. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., éditeurs. *GeneReviews® [Internet].* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1434/>
67. Stevens CA, May KM. Deletion upstream of SALL1 producing Townes-Brocks syndrome. *Am J Med Genet A.* sept 2016;170(9):2476-8.
68. Sudo Y, Numakura C, Abe A, Aiba S, Matsunaga A, Hayasaka K. Phenotypic variability in a family with Townes-Brocks syndrome. *J Hum Genet.* août 2010;55(8):550-1.
69. Surka WS, Kohlhase J, Neunert CE, Schneider DS, Proud VK. Unique family with Townes-Brocks syndrome, SALL1 mutation, and cardiac defects. *Am J Med Genet.* 15 août 2001;102(3):250-7.
70. Sweetman D, Münsterberg A. The vertebrate spalt genes in development and disease. *Developmental Biology.* 15 mai 2006;293(2):285-93.
71. Thomas binu P, Pallapati S. Congenital thumb differences-current concepts. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma.* 2020;11:580-9.

72. Tonkin MA. Thumb Duplication: Concepts and Techniques. *Clin Orthop Surg*. 2012;4(1):1.
73. Townes PL, Brocks ER. Hereditary syndrome of imperforate anus with hand, foot, and ear anomalies. *J Pediatr*. août 1972;81(2):321-6.
74. Unzaki A, Morisada N, Nozu K, Ye MJ, Ito S, Matsunaga T, et al. Clinically diverse phenotypes and genotypes of patients with branchio-oto-renal syndrome. *J Hum Genet*. mai 2018;63(5):647-56.
75. Valikodath NG, Jain S, Miller M, Kaufman LM. Ocular features of Townes-Brocks syndrome. *J AAPOS*. avr 2020;24(2):115-8.
76. van Bever Y, Gischler SJ, Hoeve HLJ, Smit LS, Nauta J, Dooijes D. Obstructive apneas and severe dysphagia in a girl with Townes-Brocks syndrome and atypical feet involvement. *Eur J Med Genet*. 2009;52(6):426-9.
77. van de Putte R, Dworschak GC, Brosens E, Reutter HM, Marcelis CLM, Acuna-Hidalgo R, et al. A Genetics-First Approach Revealed Monogenic Disorders in Patients With ARM and VACTERL Anomalies. *Front Pediatr*. 2020;8:310.
78. van den Akker PC, van de Graaf R, Dooijes D, van Essen AJ. Somatic mosaicism for the SALL1 mutation p.Ser371X in full-blown Townes-Brocks syndrome with Duane anomaly. *Am J Med Genet A*. 15 févr 2009;149A(4):812-5.
79. van den Hondel D, Wijers CHW, van Bever Y, de Klein A, Marcelis CLM, de Blaauw I, et al. Patients with anorectal malformation and upper limb anomalies: genetic evaluation is warranted. *Eur J Pediatr*. avr 2016;175(4):489-97.
80. Walter KN, Greenhalgh KL, Newbury-Ecob RA, Kohlhase J. Mosaic trisomy 8 and Townes-Brocks syndrome due to a novel SALL1 mutation in the same patient. *Am J Med Genet A*. 15 mars 2006;140(6):649-51.
81. Weber S, Moriniere V, Knüppel T, Charbit M, Dusek J, Ghiggeri GM, et al. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol*. oct 2006;17(10):2864-70.
82. Wei H, Sun L, Li M, Chen H, Han W, Fu W, et al. [Analysis of SALL1 gene variant in a boy with Townes-Brocks syndrome without anal atresia]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 1 avr 2022;39(4):401-4.
83. Wopperer FJ, Knaup KX, Stanzick KJ, Schneider K, Jobst-Schwan T, Ekici AB, et al. Diverse molecular causes of unsolved autosomal dominant tubulointerstitial kidney diseases. *Kidney Int*. août 2022;102(2):405-20.
84. Wu H, Xu Q, Xie J, Ma J, Qiao P, Zhang W, et al. Identification of 8 Novel Mutations in Nephrogenesis-Related Genes in Chinese Han Patients with Unilateral Renal Agenesis. *Am J Nephrol*. 2017;46(1):55-63.
85. Xiang YB, Xu CY, Xu YZ, Li HZ, Zhou LL, Xu XQ, et al. Next-generation sequencing identifies rare pathogenic and novel candidate variants in a cohort of Chinese patients with syndromic or nonsyndromic hearing loss. *Mol Genet Genomic Med*. déc 2020;8(12):e1539.
86. Yang G, Yin Y, Tan Z, Liu J, Deng X, Yang Y. Whole-exome sequencing identified a novel heterozygous mutation of SALL1 and a new homozygous mutation of PTPRQ in a Chinese family with Townes-Brocks syndrome and hearing loss. *BMC Med Genomics*. 21 janv 2021;14(1):24.
87. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 3 oct 2023]. Agénésie transversale de l'avant-bras. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3292799/fr/agenesie-transversale-de-l-avant-bras
88. SNOF [Internet]. [cité 26 juill 2023]. Colobomes. Disponible sur: <https://www.snof.org/encyclopedie/colobomes>
89. KoreaMed Synapse [Internet]. [cité 26 juin 2023]. Disponible sur: <https://synapse.koreamed.org/articles/1050124>
90. PNDIS aplasie majeure oreille.