

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de Holt-Oram

Texte du PNDS

Centre de Référence Maladies Rares « Anomalies des membres » CHU Lille

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

Liste des abréviations

ACPA	Analyse Chromosomique par Puce à ADN
AESH	Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap
ALD	Affection de Longue Durée
ARA2	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2
BAV	Bloc atrioventriculaire
CA	Canal artériel
CAMSP	Centres d'action médico-sociale précoce
CAV	Communication atrio-ventriculaire
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
DDD	Stimulation double chambre
DPN	Diagnostic prénatal
DPI	Diagnostic pré-implantatoire
ECG	ElectroCardioGramme
ETP	Education Thérapeutique du Patient
FEVG	Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
FISH	Fluorescent In Situ Hybridization
HAS	Haute Autorité de Santé
HOS	Syndrome de Holt-Oram
HTA	Hypertension Artérielle
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MPR	Médecine Physique et Réadaptation
NFS	Numération Formule Sanguine
OMT	Oberg-Manske-Tonkin (classification de malformations des membres)
PICS	Post Intensive Care Syndrome
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
SA	Semaines d'aménorrhée
SAFEP	Service d'Accompagnement Familial et d'Education Précoce
SESSAD	Service d'Education et de Soins Spécialisés A Domicile

SGLT2	Sodium-GLucose co-Transporteur type 2
SSEFIS	Service de Soutien à l'Education Familiale et à l'Intégration Scolaire
TAR	Thrombocytopénie Aplasie Radiale
TBX5	T-box 5 gene
TBX3	T-box 3 gene
UMS	Ulnar-Mammary Syndrome
VACTERL	Vertebral anomalies - Anal Atresia - Cardiovascular defects - Tracheoesophageal fistula - Esophageal atresia - Renal defects - Limb defects
VG	Ventricule Gauche
VVI	Stimulation ventriculaire avec inhibition après détection d'un signal ventriculaire
VVIRV	Stimulation ventriculaire avec inhibition après détection d'un signal ventriculaire avec modulation de fréquence et stimulation multisite

Synthèse à destination du médecin traitant

Le **syndrome de Holt-Oram** est une affection rare d'origine génétique. A ce jour, environ 260 patients, caractérisés d'un point de vue moléculaire, ont été rapportés dans la littérature, dont 40% de cas familiaux. Ce syndrome est caractérisé par l'association d'une malformation congénitale des membres supérieurs, concernant le rayon radial, de sévérité très variable et, dans 90% des cas, d'une malformation cardiaque, des troubles de la conduction (bradycardies) et/ou du rythme (arythmies) pouvant survenir à un âge plus avancé.

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. Le diagnostic peut éventuellement être établi en période anténatale en dehors de toute histoire familiale (essentiellement par la mise en évidence de l'association d'une atteinte radiale et d'une malformation cardiaque).

Les **malformations des membres** supérieurs sont, le plus souvent, bilatérales et asymétriques. Elles peuvent aller d'une hypoplasie des pouces ou de pouces triphalangiens à une hypoplasie radiale jusqu'à une phocomélie.

Les **malformations cardiaques** sont le plus souvent des communications inter-ventriculaires et/ou inter-auriculaires, mais peuvent être plus complexes. Des troubles conductifs peuvent être associés (bloc atrio-ventriculaire de divers degrés) ou des troubles du rythme (le plus souvent fibrillation auriculaire paroxystique).

Le diagnostic clinique du syndrome de Holt-Oram 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. Son diagnostic repose sur la présence d'une variation pathogène (ou probablement pathogène) du **gène *TBX5*** à l'état hétérozygote. Cliniquement, il existe un chevauchement phénotypique avec d'autres affections génétiques. La confirmation moléculaire est donc indispensable à la prise en charge et la surveillance de ces patients.

A ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique du syndrome de Holt-Oram. La prise en charge repose donc sur un traitement symptomatique et une surveillance régulière. La prise en charge pluridisciplinaire dans un **Centre de Référence ou de Compétence Maladies Rares (CRM ou CCMR)** est indispensable.

Sur le plan du conseil génétique, il s'agit d'une pathologie de transmission autosomique dominante dont l'expressivité inter- et intra-familiale est très variable. Un patient présentant un syndrome de Holt-Oram a donc 50% de risque de transmettre la maladie à sa descendance, quel qu'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.

La **prise en charge orthopédique et chirurgicale** sera adaptée à la présentation clinique. La prise en charge rééducative repose sur les conséquences fonctionnelles de la malformation. Un appareillage du ou des membres supérieurs peut être mis en place.

La **prise en charge cardiaque** consiste en :

- Une consultation chez le cardiologue, au diagnostic, avec une échographie cardiaque (recherche de malformation cardiaque chez l'enfant, recherche de cardiomyopathie chez l'adulte) et un ECG (pour dépister les troubles conductifs et troubles du rythme éventuels) ;

- La prise en charge spécifique de la cardiopathie quand elle est présente, la plupart du temps par chirurgie cardiaque ;
- La surveillance des troubles conductifs et troubles du rythme qui peuvent s'aggraver dans le temps et nécessiter éventuellement la pose d'un pacemaker (Holter ECG annuel si anomalies sur l'ECG de repos) ;
- En l'absence de malformation cardiaque initiale, un suivi par ECG annuel chez les enfants puis tous les 1 à 2 ans chez les adultes et une échographie cardiaque tous les 5 ans.

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 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 malformation congénitale de membre
- 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 apparenté 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 : <https://anddi-rares.org/les-centres-de-reference-et-de-competences/>
- Filières de santé maladies rares : <https://anddi-rares.org/>
- Associations : https://anddi-rares.org/accueil/annuaire/?structure_type%5B%5D=associations-partenaires

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 et CEREFAM)

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

https://anddi-rares.org/accueil/annuaire/?st=&structure_type%5B%5D=centres-anomalies-du-developpement-avec-ou-sans-deficience-intellectuelle-de-causes-rares



CEREFAM : réseau des centres de référence et de compétence dans les anomalies de développement des membres de la filière AnDDI-rares

https://anddi-rares.org/accueil/annuaire/?st=cerefam&structure_type%5B%5D=centres-cerefam



Cardiogen : maladies cardiaques héréditaires ou rares

<https://www.filiere-cardiogen.fr/presentation-missions/>