

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

2021

Syndrome CHARGE

Septembre 2021

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

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

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

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



AnDDi-Rares

Ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) a été élaboré par les Centres de Référence Maladies Rares des Anomalies du développement et syndromes malformatifs (SOOR) et des Syndromes de Pierre Robin et troubles de succion congénitaux (SPRATON), sous l'égide des Filières de Santé Maladies Rares des Anomalies du Développement avec ou sans déficience intellectuelle de causes rares (AnDDi-Rares) et des Malformations de la tête, du cou et des dents (TETECOUC).

L'élaboration de ce PNDS a été coordonnée par les Dr Marine Legendre, Pr Véronique Abadie et Pr Didier Lacombe, et la rédaction en a été assurée par le Dr Audrey Meleu.

Le PNDS est téléchargeable sur le site de la Haute Autorité de Santé, du Centre de Référence SPRATON et des Filières AnDDi-Rares et TETECOUC.

Sommaire

Table des matières

1	Introduction	6
2	Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	6
3	Diagnostic et évaluation initiale	7
3.1	Objectifs	7
3.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	7
3.3	Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	7
3.3.1	Période anténatale	7
3.3.2	Période postnatale	8
3.4	Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	8
3.4.1	Critères diagnostiques postnataux (voir tableaux annexe 3)	8
3.4.2	Critères diagnostiques anténataux	9
3.4.3	Diagnostic moléculaire	10
3.4.4	Diagnostiques différentiels	10
3.5	Évaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités	11
3.5.1	Atrésie des choanes et fentes orofaciales	11
3.5.2	Troubles de la succion-déglutition et RGO	11
3.5.3	Apnées du sommeil	11
3.5.4	Surdité et déficit vestibulaire	12
3.5.5	Malformations cardiaques	12
3.5.6	Atteinte ophtalmologique	13
3.5.7	Retard staturo-pondéral et déficits hormonaux	13
3.5.8	Malformations cérébrales dont arhinencéphalie	14
3.5.9	Retard développemental	14
3.5.10	Atteinte dentaire	15
3.5.11	Autres	16
3.6	Recherche de contre-indications au traitement	16
3.7	Évaluation du pronostic	17
3.8	Annnonce du diagnostic et information du patient	18
3.9	Conseil génétique	19
4	Prise en charge thérapeutique	19
4.1	Objectifs	19
4.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	20
4.3	Prises en charge thérapeutique, médicales et chirurgicales	20
4.3.1	Prise en charge de l'obstruction ventilatoire	20
4.3.2	Prise en charge de l'atrésie des choanes	20
4.3.3	Prise en charge des fentes orofaciales	20
4.3.4	Prise en charge de l'atteinte des paires crâniennes et des troubles alimentaires	20
4.3.5	Prise en charge de la surdité et des malformations des oreilles	21
4.3.6	Prise en charge des anomalies cardiaques	22
4.3.7	Prise en charge des colobomes et autres atteintes oculaires	22

4.3.8	Prise en charge endocrinologique et du retard de croissance.....	22
4.3.9	Prise en charge psychiatrique / neurodéveloppement.....	23
4.3.10	Prise en charge dentaire / maxillo-faciale.....	24
4.3.11	Prise en charge des apnées obstructives du sommeil.....	24
4.3.12	Autres.....	24
4.4	Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	24
4.5	Recours aux associations.....	26
5	<i>Suivi</i>	26
5.1	Objectifs	26
5.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	26
5.3	Rythme et contenu des consultations	26
5.4	Informations à connaître et faire connaître en cas d'urgence	28
6	<i>Situations particulières : passage à l'âge adulte et grossesse.....</i>	28
Annexe 1.	<i>Liste des participants</i>	29
Annexe 2.	<i>Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients 32</i>	
1	<i>Centres de référence et de compétence</i>	32
1.1	Filière AnDDI-Rares - Centres de référence et de compétence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »	32
1.2	Filière « Malformations de la Tête, du Cou et des Dents » (TETECOUC) - Centres de référence et de compétence « Syndromes de Pierre Robin et troubles de succion-déglutition congénitaux » (SPRATON)	35
2	<i>Associations de patients</i>	37
Annexe 3.	<i>Critères diagnostiques</i>	38
Annexe 4.	<i>Fréquence des malformations.....</i>	39
Annexe 5.	<i>Synthèse : bilan initial et suivi de l'enfance à l'âge adulte</i>	40
1	<i>Bilan initial à réaliser au diagnostic</i>	40
2	<i>Suivi de la naissance à 13 ans</i>	41
3	<i>Suivi de 13 à 18 ans</i>	42
4	<i>Suivi à l'âge adulte</i>	43
	<i>Références bibliographiques</i>	44

Liste des abréviations

AAH	Allocation aux Adultes Handicapés
ACPA	Analyse Chromosomique sur Puce à ADN
ADI-R	<i>Autism diagnostic interview – revised</i>
ADOS	<i>Autism diagnostic observation schedule</i>
AEEH	Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé
AESH	Accompagnant des élèves en situation de handicap
AG	Anesthésie générale
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CAI	Conduits auditifs internes
CAMSP	Centre d'action médico-sociale précoce
CARS	<i>Childhood autism rating scale</i>
CHD7	<i>Chromodomain helicase dna-binding protein 7</i>
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CSC	Canaux Semi-Circulaires
DPN	Diagnostic prénatal
ECG	Électrocardiogramme
EEG	Électroencéphalogramme
HH	Hypogonadisme Hypogonadotrope
IC	Implant cochléaire
IMC	Indice de masse corporelle
IME	Institut médico-éducatif
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MT	Médecin traitant
NEPSY	<i>Developmental neuropsychological assessment</i>
OCT	<i>Optical coherence tomography</i>
OEA	Otoémissions Acoustiques
OGE	Organes Génitaux Externes
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PEA	Potentiels évoqués auditifs
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RGO	Reflux gastro-œsophagien
RQTH	Reconnaissance en Qualité de Travailleur Handicapé
SAFEP	Service d'accompagnement familial et d'éducation précoce
SAOS	Syndrome des apnées obstructives du sommeil
SC	Syndrome CHARGE
SNC	Système nerveux central
TDAH	Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
TOC	Troubles obsessionnels compulsifs
TSA	Troubles du spectre autistique
ULIS	Unités localisées pour l'inclusion scolaire
WISC	<i>Wechsler intelligence scale for children</i>
WPPSI	<i>Wechsler primary and preschool scale of intelligence</i>

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

Enfants malades
Septembre 2021

Texte du PNDS

1 Introduction

Le syndrome CHARGE (SC) est un syndrome polymalformatif rare, tenant son nom de l'acronyme anglais regroupant les principales caractéristiques cliniques rapportées initialement, à savoir : Colobome, cardiopathie (*Heart*), Atrésie des choanes, Retard de croissance et/ou de développement, anomalies Génitales (hypogonadisme hypogonadotrope) et surdité (*Ear*). Le phénotype a ensuite été complété par la description d'autres manifestations évocatrices : anomalies des canaux semi-circulaires (CSC), anomalies cérébrales (arhinencéphalie, agénésie du corps calleux, anomalies de la fosse postérieure), dysfonction des nerfs crâniens, paralysie faciale, morphologie faciale évocatrice, atrésie de l'œsophage et fistule trachéo-œsophagienne, anomalies rénales, anomalies des membres, anomalies dentaires et déficit immunitaire. L'expressivité est très variable d'un patient à l'autre, y compris dans les rares formes familiales.

L'incidence est estimée entre 1/8500 à 1/17000.

Il s'agit d'un syndrome génétique de transmission autosomique dominante, généralement sporadique. Une mutation perte de fonction à l'état hétérozygote est retrouvée dans le gène *CHD7* (*chromodomain helicase dna-binding protein 7*) chez 60 à 90% des patients atteints du syndrome CHARGE. D'autres gènes (notamment *EFTUD2*) ont pu être mis en cause chez des patients répondant aux critères diagnostiques du syndrome. L'existence de nombreux diagnostics différentiels justifie l'usage actuel par les laboratoires de séquençage de panel de gènes. Des microdélétions chromosomiques, identifiables en Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) ou par des techniques ciblées (hybridation *in situ* en fluorescence, *multiplex ligation-dependent probe amplification*), ont également été rapportées chez des patients présentant un diagnostic clinique de SC.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de syndrome CHARGE. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette 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. Les familles et les associations de patients/parents y trouveront des informations validées utiles.

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 CHARGE. 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 les sites Internet des Filières de Santé Maladies Rares et des Centres de Référence (<https://www.tete-cou.fr/>, <https://www.tete-cou.fr/spraton/accueil>, <http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/spraton/> et <http://anddi-rares.org/nos-actions/soigner/guides-procedures-protocoles.html>) et sur le site de la HAS (https://www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Décrire les éléments faisant évoquer un syndrome CHARGE
- Définir les moyens de confirmer le diagnostic
- Proposer une évaluation initiale afin d'explorer l'étendue de la maladie, d'orienter les prises en charge et d'évaluer le pronostic
- Apporter les informations à la famille et proposer un conseil génétique

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic peut être évoqué par les différents intervenants dans la prise en charge du patient (médecin traitant, pédiatre, spécialiste d'organe, professionnels paramédicaux...), par un obstétricien en anténatal ou par un foetopathologiste.

Le diagnostic est confirmé auprès d'un(e) généticien(ne) clinicien(ne) ou d'un pédiatre au sein d'un centre de référence ou de compétence qui coordonnera l'évaluation initiale.

Cette première évaluation requiert l'intervention de plusieurs professionnels : ORL, ophtalmologiste, cardiologue, endocrinologue pédiatre, chirurgien(ne) maxillo-facial(e), gastro-entérologue, radiologue, pédopsychiatre, neuropédiatre, dentiste, psychologue, psychomotricien(ne), kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste, orthoptiste, diététicien(ne), assistant(e) social(e). Selon les premiers examens, d'autres médecins peuvent être impliqués : urologue et chirurgien(ne) pédiatrique...

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

3.3.1 Période anténatale

Durant la période anténatale, le diagnostic est évoqué devant la découverte chez le fœtus d'un syndrome polymalformatif comprenant de façon variable une cardiopathie, une

fente labiale et/ou palatine, un hydramnios en lien avec une atrésie de l'œsophage ou des choanes, une microphthalmie évocatrice d'un colobome, une anomalie des oreilles externes, une hypoplasie des canaux semi-circulaires, une arhinencéphalie ou d'autres anomalies du système nerveux central ou des membres, des malformations génitales, rénales, squelettiques, ou une hypoplasie thymique chez un fœtus dont la croissance est le plus souvent conservée. Le diagnostic échographique de certitude peut être difficile et les éléments évocateurs doivent être recherchés spécifiquement, en particulier les anomalies des CSC.

3.3.2 Période postnatale

a) A la naissance

Les formes classiques du syndrome sont de plus en plus souvent dépistées en anténatal, mais il reste fréquent que le diagnostic soit confirmé ou évoqué à la naissance devant l'association des malformations évoquées et/ou d'un colobome irien ou rétinien, d'une dysmorphie (un visage carré et asymétrique, de petites oreilles, rondes ou carrées et asymétriques, avec un lobe absent, une ensellure nasale large, un petit menton, un cou court), ou d'une paralysie faciale, chez un nouveau-né qui a du mal à téter et à respirer.

b) Dans l'enfance

Dans certains cas, le syndrome malformatif est moins symptomatique et sera dépisté un peu plus tard dans l'enfance. L'atteinte visuelle et/ou auditive ou le retard des apprentissages peuvent être les premiers signes d'appel.

c) A l'âge adulte

Les formes mineures peuvent se présenter comme un syndrome de Kallmann-de Morsier (hypogonadisme hypogonadotrope et anosmie) et chez certains adultes, le diagnostic est posé suite à l'identification du syndrome chez un de leur enfant présentant une forme plus typique et sévère.

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

3.4.1 Critères diagnostiques postnatals (voir tableaux annexe 3)

Des critères diagnostiques du SC ont été proposés successivement par deux équipes :

- **Selon Verloes et al. (2005) :**

○ Critères majeurs :

- Colobome irien ou choroïdien
- Atrésie des choanes
- Hypoplasie des canaux semi-circulaires

○ Critères mineurs :

- Dysfonction rhombencéphalique (anomalie du tronc cérébral ou des paires crâniennes III à XII et surdité neurosensorielle)
- Dysfonction hypothalamo-hypophysaire
- Malformations de l'oreille interne ou externe
- Malformations des organes médiastinaux (cœur, œsophage)
- Déficience intellectuelle

- La présence de 3 critères majeurs ou 2 majeurs et 2 mineurs correspond au SC typique. La présence de 2 critères majeurs et 1 mineur correspond au SC partiel et la présence de 2 critères majeurs seuls ou 1 majeur et 2 mineurs correspond au SC atypique.
- **Selon les critères révisés en 2006 de Blake et al. :**
 - Critères majeurs :
 - Colobome oculaire ou microphthalmie
 - Atrésie des choanes ou fente labiale et/ou palatine
 - Anomalies caractéristiques de l'oreille (externe ou moyenne, hypoplasie des canaux semi-circulaires, surdité mixte)
 - Atteinte des paires crâniennes
 - Critères mineurs :
 - Malformations cardio-vasculaires
 - Hypoplasie génitale ou retard pubertaire
 - Retard des acquisitions, d ficiency intellectuelle
 - Retard de croissance
 - Fente labiale et/ou palatine
 - Atteinte trachéo-oesophagienne
 - Dysmorphie  vocatrice
 - Le diagnostic de SC est retenu devant la présence de 4 critères majeurs ou 3 majeurs et 3 mineurs

3.4.2 Critères diagnostiques anténataux

Chez le f etus, un certain nombre de caractéristiques du SC ne sont pas accessibles et des critères diagnostiques spécifiques de la période anténatale ont été proposés :

- Critères majeurs :
 - Anomalies des oreilles externes
 - Malformations cardiaques
 - Hypoplasie des canaux semi-circulaires
 - Arhinencéphalie
 - Colobome
 - Fente orofaciale ou atrésie des choanes
- Critères mineurs :
 - Anomalies du système nerveux central
 - Malformations des membres
 - Malformations génitales
 - Malformations rénales
 - Malformations squelettiques
 - Malformations  sophagiennes
 - Hypoplasie thymique
 - Hydramnios
- Le diagnostic peut être retenu devant au moins 4 critères majeurs ou 3 majeurs et 2 mineurs

Devant toute suspicion échographique, il est recommandé de réaliser une échographie de référence dans le cadre d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) pour compléter le bilan morphologique et d'orienter la patiente vers une consultation de génétique. L'échographie obstétricale pourra être complétée par une IRM fœtale, à partir de 30 SA, afin de rechercher spécifiquement une arhinencéphalie, une hypoplasie des canaux semi-circulaires, une forme triangulaire spécifique de l'os du rocher, une anomalie de la fosse postérieure ou des oreilles externes et une fente orofaciale,

3.4.3 Diagnostic moléculaire

Le diagnostic de syndrome CHARGE est avant tout clinique. Comme devant toute association malformative et/ou déficience intellectuelle, une étude chromosomique par ACPA devra être proposée et permet d'exclure certains diagnostics différentiels (remaniements chromosomiques). On propose ensuite l'étude du gène *CHD7* qui permet la confirmation du diagnostic dans 60 à 90% des cas. Si aucune mutation n'est identifiée, cela n'exclut donc pas le diagnostic mais un diagnostic différentiel doit être envisagé et la poursuite des investigations sur le plan moléculaire discutée.

Durant la grossesse, une amniocentèse peut être envisagée en cas de signe d'appel échographique. L'ACPA sera alors systématiquement proposée afin d'éliminer les microremaniements chromosomiques. Selon le terme, et en accord avec le laboratoire, l'analyse du gène *CHD7* pourra être demandée, même si tous les critères diagnostiques ne sont pas remplis. Dans certains centres et selon la présentation clinique, un exome anténatal est parfois proposé, pouvant révéler des mutations de *CHD7*.

3.4.4 Diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels sont :

- **La microdélétion 22q11.2**, caractérisée par une cardiopathie, une fente vélo-palatine ou vélaire, un déficit immunitaire, une hypocalcémie, des anomalies rénales, une perte auditive, des malformations du vestibule postérieur (hypoplasie des canaux semi-circulaires) et des osselets, des anomalies laryngo-trachéo-œsophagiennes, un retard de croissance, des difficultés d'apprentissage, des troubles de l'alimentation et des signes morphologiques mineurs.
- **La dysostose mandibulo-faciale de type Guion-Almeida** (gène *EFTUD2*) qui associe surdité, hypoplasie des CSC, atrésie des choanes, fente orofaciale ou séquence de Pierre Robin, oreilles externes dysplasiques, asymétrie faciale, déficience intellectuelle, cardiopathie, anomalies urogénitales et des bulbes olfactifs. Elle se distingue du SC par une microcéphalie plus fréquente et une dysmorphie différente.
- **Le syndrome de Kallmann-de Morsier** : il se caractérise par l'association d'une anosmie et d'un hypogonadisme hypogonadotrope, parfois associés à d'autres malformations. Plusieurs gènes sont impliqués dans ce syndrome et des mutations de *CHD7* ont été rapportées chez certains patients.
- **L'association VACTERL**, acronyme anglais pour : anomalies Vertébrales, Atrésie anale, anomalies Cardiaques, Tracheo-Esophagienne, Rénales et des membres (*Limb*).
- Les pathologies liées à **SOX2** : atrésie œsophagienne, perte auditive, cardiopathie, anomalies rénales, colobome et anomalies hypophysaires.

- **Le syndrome « cat-eye »** : colobome irien, atrésie ou fistule anale, anomalies péri-auriculaires, malformations cardiaques et rénales.
- **Le syndrome rein-colobome** (gène *PAX2*) : colobome, anomalies rénales et perte auditive (inconstante).
- **L'embryofœtopathie à l'acide rétinoïque** (isotrétinoïne) : microtie/anotie, micrognathisme, fente palatine, cardiopathies, atteinte thymique, ophtalmique et malformations du système nerveux central (SNC).
- **Le syndrome Branchio-Oto-Rénal (BOR)** : surdité, oreilles externes dysplasiques, malformations des osselets, malformations de l'oreille interne (hypoplasie des CSC, malformation de la cochlée...), malformations rénales, fistules et kystes branchiaux.

3.5 Évaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités

3.5.1 Atrésie des choanes et fentes orofaciales

L'atrésie choanale peut-être de nature osseuse, membraneuse ou mixte. Une atteinte bilatérale est responsable d'une **détresse respiratoire néonatale** (cyanose, signes de lutte, majorés en cas d'atteinte cardiaque associée) et nécessite alors une évaluation et une prise en charge immédiate. L'atrésie choanale peut être unilatérale, révélée par une rhinorrhée unilatérale chez l'enfant plus grand. La perméabilité des choanes est évaluée par une **nasofibroscopie** complétée d'un **scanner du massif facial** en cas d'anomalie constatée, quel que soit l'âge.

Une fente labiale et/ou palatine et une insuffisance vélo-pharyngée doivent être recherchées à l'examen clinique.

3.5.2 Troubles de la succion-déglutition et RGO

Les patients doivent bénéficier d'une évaluation de l'oralité et d'un examen détaillé des **nerfs crâniens** afin de rechercher un déficit olfactif (nerf I), des troubles de la succion, de la coordination succion-déglutition, ou de la mastication et de la sensibilité orale (V), une paralysie faciale et une malocclusion palpébrale (VII), des troubles de la déglutition, une hypotonie pharyngo-laryngée responsable d'une obstruction des voies aériennes supérieures (IX et X) et de la mobilité linguale (XII).

Les troubles de la **déglutition** (fausses routes, stases alimentaires, inhalations salivaires ou alimentaires) sont recherchés cliniquement et peuvent être explorés (repas baryté et/ou fibroscopie ORL). Une fistule trachéo-œsophagienne, une atrésie de l'œsophage ou un anneau vasculaire doivent être évoqués indiquant un examen par endoscopie. La laryngomalacie et la trachéomalacie sont des pathologies communes au cours du SC. Un reflux gastro-œsophagien (RGO) est fréquemment rapporté dans le SC et doit être systématiquement recherché.

3.5.3 Apnées du sommeil

L'incompétence du carrefour aérodigestif avec hypotonie glossopharyngolaryngée est fréquente chez le nourrisson atteint de syndrome CHARGE. Une VNI voire une trachéotomie peuvent être nécessaires. Ces difficultés fonctionnelles s'améliorent avec l'âge, en quelques

années. Néanmoins, la qualité du sommeil doit être évaluée au cours d'une consultation spécialisée devant toute modification du comportement, difficulté de concentration, hyperactivité, somnolence diurne ou apnées. En cas de suspicion d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) sévère, une polysomnographie est réalisée. La VNI peut être reprise chez l'enfant plus grand.

3.5.4 Surdité et déficit vestibulaire

L'atteinte auditive est très fréquente dans le SC. Il peut s'agir d'une surdité de perception (malformations de l'oreille interne, anomalies du nerf cochléaire), de transmission (malformation de l'oreille externe et/ou moyenne, otites séro-muqueuses) ou d'une atteinte mixte. Le bilan auditif est systématique. Le dépistage néonatal doit être réalisé par des **potentiels évoqués auditifs** (PEA). Un suivi **audiométrique** régulier est préconisé pour les plus grands : audiométrie comportementale, tests objectifs par otoémissions acoustiques ou PEA si la participation de l'enfant reste difficile.

L'imagerie de l'oreille interne doit être systématique en cas de suspicion de SC, même en l'absence de surdité.

L'IRM des rochers et des conduits auditifs internes (CAI), en complément de l'exploration cérébrale, permet l'analyse du nerf cochléaire grâce aux coupes para-sagittales sur le CAI (hypoplasie ou aplasie du nerf cochléaire, trajet anormal) et la recherche de malformations de la cochlée et du vestibule (hypoplasie ou agénésie des canaux semi-circulaires). L'IRM des rochers peut être refaite après l'âge de 6 mois compte tenu de possibles difficultés d'analyse des nerfs cochléaires chez l'enfant plus jeune.

Le scanner des rochers permet de rechercher des malformations de l'oreille moyenne, de la cochlée, du vestibule et du nerf facial.

Pour le bilan de l'oreille interne et des CAI, l'IRM des rochers est à privilégier. Le scanner des rochers est à réserver au bilan pr implant cochléaire et aux cas de surdité de transmission à tympan normaux. Il faut privilégier le sommeil naturel et un emmaillotage pour la réalisation de ces deux examens.

L'hypotonie axiale, le retard d'acquisitions des étapes motrices de verticalisation, le retard de développement psychomoteur des enfants atteints de SC, sont en partie liés à leur déficit vestibulaire, quasiment constant. Il peut être objectivé par des tests fonctionnels vestibulaires (*Video Head Impulse Test*, Potentiels Evoqu s Myog niques, tests caloriques), surtout si l'on veut différencier les fonctions canalaire (toujours altérées) et les fonctions otolithiques (souvent conservées). Ceci peut avoir un intérêt pour la prise en charge rééducative.

3.5.5 Malformations cardiaques

Il n'y a pas de malformation cardiaque spécifique du SC mais les défauts septaux, comme les communications interauriculaires et ventriculaires, les canaux atrio-ventriculaires, les malformations conotruncales et les anomalies des arcs aortiques sont les plus fréquentes. Une consultation en cardiologie comprenant une ** chographie cardiaque** et un ** lectrocardiogramme** doit être organisée dès que le diagnostic est posé.

Des malformations des arcs aortiques seront plus particulièrement recherchées s'il y a des troubles de la déglutition ou des troubles respiratoires inexpliqués (compression

œsophagienne ou trachéale). Les canaux artériels persistants peuvent avoir une anatomie particulière.

3.5.6 Atteinte ophtalmologique

Une consultation d'ophtalmologie complète avec **fond d'œil** devra être réalisée lors du diagnostic afin de rechercher en premier lieu un colobome irien et/ou chorio-rétinien.

L'examen du nouveau-né s'attachera également à rechercher d'autres atteintes telles qu'une exposition cornéenne secondaire à une paralysie faciale, une microphthalmie pouvant être associée à un ptosis, une hypoplasie ou un colobome papillaire et une cataracte congénitale avec ou sans persistance de la vascularisation fœtale. De très rares cas de glaucomes congénitaux ont également été rapportés.

Dans un second temps, l'ophtalmologiste recherchera un strabisme avec ou sans paralysie oculomotrice, un nystagmus, une imperforation lacrymo-nasale et réalisera un examen sous cycloplégie afin de dépister des troubles de la réfraction (myopie, hypermétropie, astigmatisme). L'ensemble de ces éléments permettra de prévenir et/ou de traiter une amblyopie.

3.5.7 Retard staturo-pondéral et déficits hormonaux

Un retard de croissance, d'origine multifactorielle, est fréquemment rapporté dans le SC. La **taille** et le **poids** de l'enfant doivent être recueillis à chaque visite médicale et rapportés sur une courbe de croissance et sur le carnet de santé.

L'évaluation endocrinienne initiale dépendra de l'âge de l'enfant. Elle comprend systématiquement la recherche d'un **hypogonadisme hypogonadotrope (HH)** grâce à l'évaluation des organes génitaux externes (micropénis et cryptorchidie chez le garçon). Chez l'enfant plus grand, on évaluera le stade pubertaire (retard pubertaire défini par l'absence d'augmentation du volume testiculaire à 14 ans chez les garçons, et l'absence de poussée mammaire à 13 ans chez les filles ou arrêt pubertaire)

On interrogera la famille et l'enfant sur des signes de **dysthyroïdie** ou de **fragilité osseuse** (fractures sur traumatismes mineurs).

Examens complémentaires à prévoir :

- Dosage de la **FSH, LH, testostérone et œstrogène** systématique durant la **minipuberté** (de 1 à 3 mois de vie) et **en cas de retard pubertaire**. Entre ces deux périodes, le diagnostic de l'HH est difficile, en lien avec un taux physiologiquement bas des hormones sexuelles. Le diagnostic précoce de l'hypogonadisme durant la minipuberté permet d'éviter un retard de prise en charge. A l'adolescence, les dosages d'hormones sexuelles s'interprètent en fonction de l'âge osseux (radiographie de la main gauche et du poignet) et de la date des dernières règles si ménarche chez la jeune fille.
- Dosage de la **prolactine** en cas de profil d'hypogonadisme hypogonadotrope à l'âge adulte.
- En cas de retard de croissance : recherche d'un déficit en hormones de croissance (**âge osseux, IGF1**, tests de stimulation de la GH en deuxième intention).
- Dosage de la **TSH et T4L** en cas de retard de croissance, d'HH ou de signes cliniques évocateurs de dysthyroïdie, beaucoup plus rare.

- Une **densitométrie osseuse** (DMO) sera réalisée devant des signes cliniques de fragilité osseuse et de manière systématique à l'âge adulte en cas d'HH.

3.5.8 Malformations cérébrales dont arhinencéphalie

Il existe une forte corrélation entre la présence d'une anosmie et d'un hypogonadisme hypogonadotrope dans le SC. L'**IRM cérébrale** permet de rechercher une hypoplasie des sillons et bulbes olfactifs. Un **trouble de l'olfaction** peut être recherché cliniquement dès que l'âge et les compétences du patient le permettent.

L'IRM cérébrale recherche toute autre malformation, telles qu'une hypoplasie du vermis cérébelleux, une hypoplasie du corps calleux, des anomalies des hippocampes, une atrophie cortico-souscorticale, une ventriculomégalie et des malformations de la fosse postérieure.

3.5.9 Retard développemental

Les enfants atteints d'un SC sont à haut risque de retard des apprentissages, de déficit intellectuel, de troubles du neuro-développement, et de troubles du comportement et de la relation [dont les Troubles du Spectre Autistique (TSA)] dont le dépistage précoce est essentiel. Bien que l'évolution à long terme soit très variable d'un sujet à l'autre, les enfants avec un SC ont un profil comportemental et développemental commun qui doit être connu afin d'éviter les mauvaises interprétations de leurs schémas psychomoteurs et comportementaux.

Dans la problématique du neurodéveloppement des enfants atteints de SC, il faut différencier : 1. le développement moteur très impacté par le déficit vestibulaire et les troubles d'intégration sensorielle ; 2. le développement cognitif avec des compétences difficiles à mettre en évidence ; et 3. les troubles du comportement, qui sont la résultante du risque intrinsèque de TSA, des difficultés à communiquer, du déficit multisensoriel et du vécu. Ce sont finalement les troubles du comportement qui impactent le plus les intégrations sociales.

Il est important de débiter l'évaluation et la prise en charge des troubles du neurodéveloppement et de la communication dès que le diagnostic est posé, le plus **précocement** possible, même à un stade où les atteintes somatiques sont au-devant des préoccupations.

Chez les bébés de moins de 1 an, le pédiatre, le neuropédiatre, le psychomotricien, si possible experts de la surdicécité, réaliseront un **bilan psychomoteur** à la recherche d'une hypotonie, d'un déficit vestibulaire, d'un retard de la motricité fine et globale, de troubles de la coordination et de l'engagement dans la communication non verbale. L'idéal est la réalisation d'un bilan sensorimoteur selon A. Bullinger. En parallèle, la réalisation d'un bilan kinésithérapique sera complémentaire pour les aspects neuromoteurs, posturaux et assurera une surveillance orthopédique.

Au cours des trois premières années, le bilan psychomoteur évaluera l'impact des troubles sensoriels et les modes de compensation développés, l'intégration du schéma corporel et des repères spatio-temporels, les troubles de la régulation sensori-tonique et posturale susceptibles d'accentuer les troubles de la construction corporelle.

Jusqu'à l'âge adulte, l'évaluation et la prise en charge psychomotrice restent importantes du fait de la fatigabilité des adolescents et des adultes atteints de SC, des troubles du contrôle postural et de la fluidité du mouvement qui perdurent.

Dès l'enfance, un bilan **neuropsychologique** est utile, particulièrement lors des périodes d'orientation scolaire, afin de préciser les compétences intellectuelles, dans la vie quotidienne (VINELAND, échelle d'évaluation du comportement adaptatif) ou dans les apprentissages scolaires (WPPSI, WISC) et les fonctions exécutives (NEPSY). L'information du milieu scolaire sur la problématique des enfants et adolescents atteints de SC est essentielle à leur maintien en milieu ordinaire et à une intégration optimale auprès de leurs pairs.

L'évaluation **pédopsychiatrique** précoce est utile au dépistage des signes du spectre de l'autisme, à l'interprétation des comportements troublants et au soutien du lien parents-enfant. L'utilisation d'une grille type Olliac-Préaut peut être utile pour l'évaluation initiale et le suivi.

En grandissant, beaucoup d'enfants atteints de SC développent des déficits attentionnels, des signes d'anxiété, des stéréotypies, des intolérances à la frustration, des difficultés de la relation avec leurs pairs et des manifestations auto- ou hétéro-agressives. Ces symptômes sont d'autant plus fréquents que la prise en charge précoce a été insuffisante. Une évaluation de ces symptômes peut nécessiter des outils spécifiques (*ADI-R, ADOS, CARS-T*). De plus, des troubles du sommeil, surtout chez les sujets avec basse vision, et des phases de dépression peuvent survenir. Enfin, les personnes atteintes de SC semblent avoir un seuil de sensibilité à la douleur plus bas que la norme, ce qui explique qu'elles puissent s'automutiler, en cas de stress ou de contrariété, sans sembler en souffrir. A l'inverse, les douleurs peuvent accentuer les troubles du comportement de ces enfants et être difficiles à diagnostiquer et à traiter.

Le bilan **orthophonique** a plusieurs indications : 1. La communication non verbale et le langage, gestuel ou oral, que l'enfant ait un déficit auditif ou non ; 2. L'alimentation et les praxies orofaciales. En effet, après les premiers mois où les anomalies du carrefour aérodigestif et des nerfs crâniens entravent l'alimentation par la bouche, certains enfants développent des aversions sensorielles et des refus alimentaires fonctionnels.

3.5.10 Atteinte dentaire

Un examen dentaire est réalisé dès l'âge de 3 ans ou plus précocement en cas de fente labiale : recherche d'une hypodontie ou de dents surnuméraires, d'anomalies de la forme des dents, d'ectopies dentaires, d'un taurodontisme, d'une atteinte parodontale, d'un bruxisme et évaluation de l'hygiène dentaire. Les sujets avec CS ont plus de problèmes dentaires que les enfants ordinaires.

3.5.11 Autres

- Une **dysmorphie** faciale est souvent constatée, caractérisée par un visage carré, un front et une racine nasale proéminents et une éventuelle asymétrie parfois en lien avec une paralysie faciale. Les oreilles sont basses implantées, asymétriques ; le pavillon a une forme de conque ; le lobule est le plus souvent absent.
- Une **échographie rénale** doit être réalisée de façon systématique afin de rechercher un reflux vésico-urétéral ou une malformation des voies urinaires.
- Un bilan **biologique** est indiqué, comprenant un ionogramme avec une évaluation de la fonction rénale, un dosage de la calcémie (de rares cas d'hypoparathyroïdie ont été rapportés en période néonatale) et un dosage de la 25-OH vitamine D.
- L'interrogatoire recherchera la notion **d'infections** à répétition (otites, infections pulmonaires) qui doivent faire réaliser une numération de la formule sanguine avec immunophénotypage lymphocytaire (lymphopénie T) et une évaluation de la réponse vaccinale.
- Sur le plan **orthopédique**, une luxation congénitale des hanches doit être recherchée cliniquement en période néonatale. Une scoliose, en rapport avec des malformations vertébrales ou une hypotonie, peut apparaître au cours de l'enfance et de l'adolescence. D'autres malformations squelettiques sont rapportées, telles qu'une brachydactylie, une polydactylie, des mains courtes...
- Un **électroencéphalogramme** (EEG) sera réalisé en cas de signes évocateurs d'épilepsie.
- Une évaluation **sociale** doit être réalisée au moment du diagnostic.

3.6 Recherche de contre-indications au traitement

- Avant l'instauration d'un traitement par **hormone de croissance**, une scoliose doit être recherchée.
- Avant une chirurgie pour **implant cochléaire** : un scanner des rochers et une IRM cérébrale des rochers et des CAI doivent être réalisés afin de rechercher des malformations, fréquentes dans le syndrome, pouvant compliquer ou contre-indiquer l'intervention chirurgicale (malformations de l'oreille interne, trajets vasculaires ou nerveux aberrants, agénésie des nerfs cochléaires).
- Avant toute **anesthésie générale**, une consultation de cardiologie, d'anesthésie et d'ORL sont recommandées, avec prise en compte des risques opératoires et de la difficulté d'intubation liés aux malformations de la sphère ORL (micrognathie, laryngomalacie). Au cours de l'anesthésie, il est recommandé qu'un ORL soit présent, en plus de l'anesthésiste. Une adaptation du matériel peut être requise (taille réduite du masque, matériel d'intubation : utilisation de vidéo-laryngoscope type Airtraq® avec mandrin ; trachéotomie).

Durant l'anesthésie, les sécrétions excessives peuvent être prévenues (glycopyrrolate, botox glandes salivaires, atropine). La surveillance post-opératoire doit être prolongée à la suite des interventions à risque (chirurgie cardiaque, gastro-intestinale et/ou endoscopies des voies aérodigestives) afin de surveiller la survenue de désaturations, d'arythmies, de collapsus des voies aériennes, ou d'un échec d'extubation.

3.7 Évaluation du pronostic

Le pronostic vital en période néonatale peut être engagé en cas de malformation cardiaque congénitale ou d'obstruction ventilatoire : sténose bilatérale des choanes, fistule trachéo-oesophagienne, laryngomalacie, trachéomalacie sévère et/ou troubles sévères de la déglutition.

La mortalité post-opératoire est importante. Il est préférable de regrouper au maximum les interventions nécessitant une anesthésie générale.

Le RGO a un mauvais pronostic à court et long terme sur les complications ventilatoires et la prise alimentaire.

La mortalité diminue avec l'âge. Elle est liée dans la majorité des cas à des troubles de la déglutition (fausses routes, aspirations), des infections à répétitions et des complications anesthésiques.

L'évaluation du pronostic neuro-développemental d'un enfant atteint de SC est une question cruciale, souvent posée par les familles et les équipes alors que l'enfant est très jeune. Avec beaucoup de prudence, à la lumière des études publiées et de l'expérience, il est possible d'avancer que :

- Le pronostic intellectuel est corrélé au degré de l'atteinte visuelle, à la présence d'anomalies à l'IRM, en particulier du cervelet, à la microcéphalie, et au niveau de développement moteur à 1 an ou à l'âge d'acquisition de la marche. Le degré du déficit auditif et la gravité somatique initiale ne semblent pas être des facteurs de mauvais pronostic.
- La survenue de troubles du spectre de l'autisme est possible, quel que soit le niveau de gravité sensoriel et médical. Le risque de TSA est un peu plus fort chez les sujets à faible niveau de quotient adaptatif.
- Les troubles du comportement sont d'autant plus fréquents que l'enfant a un niveau cognitif et adaptatif bas et qu'il existe des anomalies cérébrales à l'IRM et des troubles sensoriels (profil de Dunn).
- Le pronostic visuel est variable et corrélé à la présence d'un colobome rétinien et à sa taille. Cependant, bien qu'un colobome de grande taille englobant la macula soit associé à un mauvais pronostic visuel de l'œil concerné, il est important de ne pas méconnaître une macula ectopique, en dehors du colobome, qui peut permettre d'obtenir une bonne fonction visuelle sous réserve d'une prise en charge précoce et active de l'amblyopie. La recherche d'une macula ectopique peut nécessiter la réalisation d'une OCT (*optical coherence tomography*) avec ou sans anesthésie générale, selon l'âge de l'enfant.

Le pronostic linguistique dépend de la sévérité des atteintes associées (développement psychomoteur, qualité de la communication...), des anomalies des nerfs cochléaires et de l'importance des malformations de l'oreille interne. En cas d'hypoplasie voire d'aplasie des

nerfs cochléaires, le pronostic linguistique est extrêmement réservé, quel que soit le type de réhabilitation audio-prothétique. L'association d'une surdité profonde, d'une aréflexie vestibulaire bilatérale et d'une atteinte visuelle impacte très sévèrement les habiletés de communication de l'enfant et participe à la particulière gravité du SC.

3.8 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce diagnostique doit se faire lors d'une consultation dédiée, de préférence par un généticien ou un pédiatre expert, si possible en présence des deux parents. L'intervention d'un psychologue après ou au cours de la consultation est recommandée.

L'annonce du diagnostic en anténatal comprend :

- L'explication du diagnostic
- La description des signes cliniques attendus en postnatal, ceux retrouvés chez le fœtus et leur prise en charge
- La présence d'une variabilité d'expression dans la pathologie
- L'orientation vers des spécialistes qui seront amenés à prendre en charge l'enfant après la naissance
- L'orientation vers des associations de patients selon la demande des parents
- Le mode de transmission
- L'information sur la possibilité d'une éventuelle interruption médicale de grossesse si le couple en fait la demande et après discussion de concertation au sein d'un CPDPN, ses modalités, l'intérêt d'un examen foetopathologique, et le risque de récurrence pour une prochaine grossesse

L'annonce diagnostique en postnatal comprend :

- L'explication du diagnostic
- Les différentes atteintes présentes et fréquemment retrouvées (à rechercher)
- Les complications possibles, leur dépistage et leur prévention
- Le conseil génétique, qui sera repris lors d'une consultation ultérieure
- La planification de la prise en charge et du suivi
- L'information sur les démarches à réaliser auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH)
- L'information sur les possibilités d'interruption professionnelle d'un des deux parents pour assurer les soins de haute technicité à domicile à l'aide d'une HAD au début. L'existence de programmes d'éducation thérapeutique
- L'information sur les associations de patients

Selon le contexte au moment du diagnostic, l'ensemble de ces informations doit faire l'objet de consultations successives.

À la suite de la consultation d'annonce, un support écrit reprenant les éléments abordés est remis aux parents (par exemple : https://www.orpha.net/data/patho/Pub/Int/fr/LeSyndromeCHARGE_FR_fr_PUB_ORPHA138.pdf). Un courrier récapitulatif de la consultation leur sera également adressé, et, avec leur accord, aux différents spécialistes impliqués dans le suivi de l'enfant.

3.9 Conseil génétique

Le conseil génétique peut être réalisé par un médecin généticien ou un conseiller en génétique lorsqu'une mutation du gène *CHD7* a été identifiée chez le patient. Il est à réaliser rapidement en cas de désir de grossesse.

Pour les parents du patient : Dans la majorité des cas, les mutations du gène *CHD7* surviennent *de novo*. L'analyse moléculaire des deux parents reste indiquée afin de rechercher une mosaïque somatique ou une forme paucisymptomatique du syndrome. Si la mutation de l'enfant n'est pas retrouvée sur les lymphocytes parentaux, le conseil génétique est rassurant pour une nouvelle grossesse, avec un risque de récurrence estimé à 1% (en lien avec le risque de mosaïque germinale).

Dans de rares cas, un parent s'avère porteur de la mutation, un bilan malformatif exhaustif doit alors lui être proposé. Le risque de récurrence pour une future grossesse serait de 50%, avec une variabilité d'expression y compris au sein d'une même famille.

Dans tous les cas un suivi échographique par un échographiste de référence est proposé. Un Diagnostic Prénatal (DPN) moléculaire pourra être discuté avec les parents, après avis du CPDPN.

Pour le patient : la probabilité de transmission à sa descendance est de 50%. Un DPN ou diagnostic préimplantatoire (DPI) peut être proposé et discuté avec l'avis d'un CPDPN.

Pour la fratrie du patient : il n'y a pas d'indication à tester les mineurs asymptomatiques dans la fratrie. Les adultes pourront bénéficier d'une consultation de conseil génétique.

Pour les autres apparentés : sous réserve d'une mutation apparue *de novo* chez le patient, il n'y a pas de risque particulier concernant le syndrome pour les apparentés du couple parental.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Coordonner et harmoniser la prise en charge médicale et paramédicale
- Orienter vers les spécialistes
- Reconnaître et traiter les manifestations fréquentes de la pathologie
- Dépister et prévenir les complications attendues
- Limiter les comorbidités
- Permettre une qualité de vie optimale
- Assurer une éducation thérapeutique pour le patient et sa famille

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge globale repose sur une coopération multidisciplinaire coordonnée par un généticien clinicien ou un pédiatre d'un centre de référence ou de compétence, en collaboration avec le médecin traitant ou le pédiatre de ville.

De nombreux professionnels sont impliqués, selon les atteintes objectivées lors du bilan initial.

Il est préférable que les intervenants paramédicaux interviennent dans le cadre d'une structure de soins adaptée aux patients atteints de surdicécité (type CAMSP, SAFEP...).

4.3 Prises en charge thérapeutique, médicales et chirurgicales

4.3.1 Prise en charge de l'obstruction ventilatoire

Une détresse respiratoire néonatale, en lien avec des malformations de la sphère ORL, est à prendre en charge en urgence et peut nécessiter la mise en place d'une canule de Guedel voire une intubation. Une trachéotomie est parfois nécessaire en cas de pathologie laryngotrachéale complexe.

4.3.2 Prise en charge de l'atrésie des choanes

La prise en charge de l'atrésie des choanes est chirurgicale. Bien que limitées par l'utilisation de conformateurs, les re-sténoses ne sont pas rares, notamment s'il existe un RGO, et peuvent nécessiter des interventions répétées.

4.3.3 Prise en charge des fentes orofaciales

La prise en charge des fentes labiales et/ou palatines est chirurgicale avec un bénéfice attendu sur les difficultés d'alimentation et le retard de langage oral. Elle peut être retardée en fonction des comorbidités, principalement cardiaques. Une insuffisance vélopharyngée post-opératoire est souvent rapportée et nécessite une rééducation orthophonique, associée ou non à une vélopharyngoplastie ou un lipofilling vélopharyngé en fonction du degré de rhinolalie ouverte persistante, des anomalies anatomiques observées et de la présence d'un SAOS évaluée par une polysomnographie préopératoire.

4.3.4 Prise en charge de l'atteinte des paires crâniennes et des troubles alimentaires

Les troubles alimentaires sont fréquents et associés à une morbidité importante. Ils requièrent un suivi multidisciplinaire (nutritionniste, ORL, gastro-entérologue, neurologue, orthophoniste, psychologue...). La pose d'une sonde naso-gastrique, d'une gastrostomie ou rarement d'une jéjunostomie, est nécessaire.

Une atrésie de l'œsophage, une fistule trachéo-œsophagienne, une laryngomalacie et/ou un diastème laryngé seront traités par voie chirurgicale ou endoscopique.

Une stimulation sensitive de la sphère orale doit être débutée précocement, même en l'absence d'alimentation orale, avec, si possible, le maintien d'une alimentation fractionnée et des suctions non nutritives. Chez les enfants plus âgés, la rééducation orthophonique est ciblée sur l'oralité et la déglutition.

Un suivi diététique est recommandé. La prise alimentaire s'améliore habituellement avec l'âge. La transition à une alimentation orale doit être progressive et encadrée.

Le RGO est traité par inhibiteurs de la pompe à protons et/ou prokinétiques. Une fundoplicature de Nissen peut être nécessaire dans les formes sévères.

L'hypersalivation peut être traitée par des injections de toxine botulique dans les glandes salivaires ou par abord chirurgical (transfert des ostiums salivaires vers la zone pharyngée). En règle générale, l'amélioration spontanée est suffisante.

La constipation est fréquente dans le SC, en lien avec un défaut d'innervation et de motilité intestinale. Une alimentation riche en fibres est recommandée, associée à une activité physique régulière et une bonne hydratation. Un support médicamenteux supplémentaire peut être proposé.

4.3.5 Prise en charge de la surdité et des malformations des oreilles

En cas de surdité sévère à profonde, un appareillage auditif est proposé à partir de **3 mois** ; en cas de surdité moyenne, vers l'âge de **6 mois**. La mise en place et le choix de la correction auditive (prothèse auditive conventionnelle, en conduction osseuse ou implant cochléaire) feront l'objet d'une discussion pluridisciplinaire (chirurgien ORL, radiologue, orthophoniste, psychologue) en fonction du type de surdité, des malformations éventuellement associées et du choix linguistique des parents (oral, LSF, bilingue). Si une implantation cochléaire est décidée (en cas de surdité sévère à profonde bilatérale), elle est réalisée vers l'âge de **1 an** et peut être uni ou bilatérale. Cette chirurgie est parfois retardée du fait de la prise en charge d'autres comorbidités.

La réhabilitation optimale de l'audition est d'autant plus importante qu'il existe une atteinte visuelle sévère associée car elle conditionne la capacité de communication future de l'enfant. L'amélioration auditive attendue ne permet pas toujours l'acquisition du langage oral, compte tenu des éventuelles difficultés associées, mais impacte favorablement la communication et la qualité de vie. La prise en charge audio-prothétique doit toujours être associée à une prise en charge multidisciplinaire, associant rééducation orthophonique intensive, psychomotricité (rééducation d'un déficit vestibulaire associé), suivi psychologique et rééducation orthoptique si nécessaire en fonction de l'atteinte visuelle.

Des otites à répétitions, pouvant aggraver la perte auditive, sont à rechercher et à prendre en charge (pose d'aérateurs trans-tympaniques).

4.3.6 Prise en charge des anomalies cardiaques

La prise en charge des malformations cardiaques relève d'un avis cardiologique spécialisé. Il convient de rechercher une hypoplasie ou agénésie thymique en cas d'indication chirurgicale.

4.3.7 Prise en charge des colobomes et autres atteintes oculaires

Les colobomes constituant un facteur de risque de décollement de la rétine, **toute baisse d'acuité visuelle brutale est donc une urgence ophtalmologique.**

Les larmes artificielles et pommades à la vitamine A sont prescrites en cas de sécheresse oculaire ou de malocclusion palpébrale, parfois associées à une occlusion mécanique (par stérilstrip par exemple) au cours de la nuit pour prévenir les kératites et ulcères de cornée, en cas de paralysie faciale.

Une amblyopie doit être recherchée régulièrement et prise en charge selon l'étiologie (amétropie, anisométrie, strabisme) par le port de lunettes et une occlusion.

Les troubles de la réfraction doivent être dépistés sous cycloplégie et corrigés.

Des verres teintés peuvent être proposés en cas de photophobie (fréquent).

En fonction de l'atteinte, le patient pourra bénéficier de séances d'orthoptie, d'ergothérapie et de la mise en place de dispositifs d'aides visuelles (loupe, tablettes ...).

4.3.8 Prise en charge endocrinologique et du retard de croissance

Le retard de croissance dans le SC a une origine multifactorielle (difficultés alimentaires, comorbidités cardiaques ou autres nécessitant des interventions chirurgicales ou des hospitalisations multiples, atteinte hormonale, constitutionnelle). Sa prise en charge est donc pluridisciplinaire :

- Prise en charge des difficultés alimentaires (succion, déglutition, atteinte des paires crâniennes, hypotonie, anosmie, fente orofaciale, RGO, malformations œsophagiennes, constipation, douleurs abdominales...), dès la période néonatale, nécessitant souvent la pose d'une sonde naso-gastrique.
- Limitation des hospitalisations multiples lorsque cela est possible et surveillance rapprochée de l'alimentation et des mensurations dans les périodes d'hospitalisation et de retour au domicile.
- Suivi diététique, respect des goûts et des textures, enrichissement calorique, goûts prononcés.
- Recherche et prise en charge des malformations cardiovasculaires.
- Recherche et prise en charge d'une scoliose.
- Prise en charge de l'hypogonadisme hypogonadotrope à l'adolescence.
- Recherche de symptômes cliniques évoquant une hypothyroïdie.
- Déficit en hormone de croissance : discuter l'instauration d'un traitement par GH.

En cas d'HH, l'initiation d'un traitement hormonal substitutif doit être mise en place par un pédiatre endocrinologue entre 13 et 14 ans afin d'induire la puberté et de prévenir les complications associées (retard de croissance, ostéoporose, défaut de masse musculaire). La prise en charge doit être poursuivie à l'âge adulte.

Chez les garçons, un chirurgien urologue pourra prévoir l'abaissement testiculaire en cas de cryptorchidie. Un traitement par testostérone peut être discuté avec un pédiatre endocrinologue en cas de micropénis.

L'ostéoporose peut être prévenue en favorisant l'activité physique et une alimentation suffisamment riche en calcium et en vitamine D. Une supplémentation vitaminique peut être envisagée en cas de carence ou d'HH associé à une atteinte osseuse.

Il convient de surveiller l'évolution de l'indice de masse corporelle (IMC) car il existe un risque d'obésité à partir de l'adolescence qui peut nécessiter un suivi diététique.

4.3.9 Prise en charge psychiatrique / neurodéveloppement

Pour les bébés de **moins de 18 mois**, la prise en charge doit être la plus précoce possible dans le sens d'un soutien spécifique du développement, afin d'éviter ou d'atténuer l'installation des troubles du neuro-développement et de la communication. Elle peut associer une psychothérapie spécifique du bébé avec le parent pour soutenir le développement de la relation (construction du cerveau social), une prise en charge sensori-motrice de type Bullinger pour aider à l'organisation de l'intégration sensori-motrice et posturale, et une prise en charge des inconforts susceptibles d'aggraver le retrait relationnel, l'agitation et la désorganisation.

La prise en charge nécessite l'intervention et la collaboration de plusieurs professionnels :

Psychomotricien(ne) et kinésithérapeute : stimulation du système vestibulaire et surtout proprioceptif, aide à l'apprentissage de la marche, travail sur le tonus musculaire, la coordination avec soutien visuel, la motricité fine, les capacités visuo-spatiales et constructives, aide de l'enfant à trouver des alternatives permettant une gestion des flux sensoriels de façon plus ajustée aux situations et aux émotions.

Psychologue/neuropsychologue : travail sur les fonctions exécutives et les habiletés sociales, apprentissage de méthodes d'autorégulation (relaxation...), travail sur l'estime de soi, l'anxiété, les émotions...

Orthophoniste : prise en charge des troubles de l'oralité, de la communication verbale et non verbale en multipliant les modes de communication selon l'atteinte sensorielle et intellectuelle (langue des signes, Makaton, images, tablettes...).

Ergothérapeute : équipements spécialisés pour la communication, les déplacements, l'alimentation et la scolarité, aide à l'intégration sensorielle.

Pédopsychiatre : prise en charge de l'anxiété, du TDAH, des TSA, du stress et des troubles du sommeil (évaluation de l'indication d'un support médicamenteux).

Adaptation scolaire : programme d'éducation spécialisée (AESH, classe ULIS ou IME, aide des centres de ressources handicap rare)

Cette prise en charge doit être coordonnée par un neuropédiatre ou pédiatre du développement. Il est préférable que les intervenants exercent dans le cadre d'un centre spécialisé dans la surdicécité.

L'anxiété est améliorée par un mode de vie rythmé par des routines quotidiennes, par l'exercice physique et la sociabilisation, voire par des sédatifs type Risperidone.

4.3.10 Prise en charge dentaire / maxillo-faciale

Les parents et les patients doivent être sensibilisés à l'importance de maintenir une hygiène dentaire dès l'apparition des dents.

Une prise en charge précoce en orthodontie est souvent nécessaire par expansion maxillaire afin d'optimiser la mastication et la ventilation nasale.

Les soins et chirurgies dentaires nécessitant une anesthésie générale seront combinés, autant que possible, avec d'autres soins et interventions sous sédation.

4.3.11 Prise en charge des apnées obstructives du sommeil

Les patients qui présentent un SAOS sont traités par ventilation à pression positive continue, amygdalectomie et/ou adénoïdectomie (contre-indiquée en cas de fente vélo-palatine, de luvette bifide avec fente sous-muqueuse), voire trachéotomie en dernier recours.

4.3.12 Autres

En cas de reflux vésico-urétéral, la recherche et la prise en charge précoce des infections urinaires sont requises. Un suivi **urologique** peut être nécessaire en cas d'infections récidivantes ou d'atteinte rénale.

Des infections à répétition justifient une consultation en **immunologie**. La réponse vaccinale peut être insuffisante et nécessiter des rappels plus rapprochés des vaccinations.

Devant une luxation congénitale de hanche, le traitement **orthopédique** habituel est proposé.

En cas d'épilepsie, la mise en place d'un traitement doit être discutée par un neuropédiatre.

Une modification du comportement ou une manifestation douloureuse doit faire rechercher : un RGO, une constipation, une otite ou sinusite, des douleurs dentaires, une migraine ou migraine abdominale.

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

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à la bonne compréhension de la pathologie et de ses complications par le patient et/ou sa famille afin d'obtenir une adhésion aux soins.

Il est important de sensibiliser le patient et les aidants principaux à l'importance du suivi médical et paramédical régulier, et de mettre en place au domicile les mesures hygiéno-diététiques visant à réduire les comorbidités :

- Une **alimentation équilibrée** et riche en fibres, couvrant les besoins en calcium, avec l'intervention si besoin d'un(e) diététicien(e) (retard pondéral dans l'enfance, risque d'obésité à partir de l'adolescence, constipation fréquente)
- Proposer lors des **repas** :
 - o Des plats fractionnés au cours de la journée, en petites quantités par repas et par bouchée
 - o Des goûts forts ou épicés
 - o Une prise régulière de liquides

- Une nourriture coupée en petits morceaux ou mixée avec une texture facile à avaler
- Un rappel au patient de mâcher et d'avaler (il existe des applications pouvant aider)
- Un temps suffisant au repas
- L'intervention d'un(e) ergothérapeute
- Un soutien parental avec des ateliers spécialisés sur les troubles de l'oralité (type « miam-miam » ou « patouille »)
- La pratique d'une **activité physique** quotidienne
- Avoir une bonne **hygiène dentaire**
- Les troubles du **sommeil** sont fréquents et ont un impact important sur les troubles du comportement et la qualité de vie. Les recommandations pour une bonne hygiène de sommeil regroupent :
 - La limitation des écrans le soir
 - Des heures de sommeil régulières
 - L'instauration de rituels de coucher
 - La recherche et la prise en charge d'un SAOS
 - La recherche d'un décalage du rythme de veille-sommeil pour lequel un traitement par Mélatonine peut être discuté

La famille et les intervenants doivent être sensibilisés et formés :

- A la surveillance des symptômes **visuels** (BAV brutale) : à travers le jeu, ils peuvent tester régulièrement l'enfant en cachant alternativement un œil puis l'autre.
- A la reconnaissance des signes d'une manifestation **douloureuse**, en l'absence de communication verbale, notamment toute modification du comportement doit faire rechercher une douleur somatique (décollement de rétine, douleur dentaire, otite, douleur digestive...)
- Aux méthodes pouvant améliorer la **communication** et l'**autonomie** du patient
- A la compréhension et l'acceptation des comportements d'autostimulation sensorielle.

Des programmes d'Education Thérapeutique du Patient (ETP) peuvent aider les patients et leur famille dans la gestion de la pathologie et de son traitement de façon personnalisée (<https://etp.maladiesrares.com>). Il n'existe pas de programme d'ETP spécifique au SC mais les patients peuvent bénéficier de programmes selon les manifestations présentes (troubles de l'oralité, déficience intellectuelle...).

L'intervention d'un(e) **assistant(e) sociale** peut être nécessaire afin de guider le patient et ses parents dans les demandes de prestations sociales :

- Réalisation d'un dossier de prise en charge par la MDPH.
- L'Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé (AEEH) et l'Allocation aux Adultes Handicapés (AAH)
- La Prestation de Compensation du Handicap (PCH)

Une adaptation scolaire est nécessaire pour permettre une intégration selon les capacités de l'enfant, avec, le plus souvent, l'intervention d'un(e) AESH, d'un(e) ergothérapeute et la réalisation d'un protocole d'accueil individualisé dans un cursus standard, ULIS ou IME.

Chez les adultes, une adaptation professionnelle est souvent requise, avec un aménagement du temps de travail, une aide pour les transports et une reconnaissance du handicap [Reconnaissance en Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH)].

4.5 Recours aux associations

Il existe une association de patients spécifique du syndrome CHARGE (« association C.H.A.R.G.E, enfant soleil ») et des associations destinées aux patients porteurs de pluri ou polyhandicaps et atteints de pathologies rares (Groupement National de Coopération Handicaps Rares, Equipes Relais Handicaps Rares). Elles permettent un échange d'expériences, un soutien psychologique, notamment dans l'acceptation du diagnostic, dans l'organisation des soins et dans les démarches médico-sociales. Il est important que les familles soient informées de l'existence de telles structures.

5 Suivi

5.1 Objectifs

- Coordonner la prise en charge multidisciplinaire
- Surveiller l'apparition de complications
- Informer le médecin traitant
- Informer le patient et sa famille sur l'évolution des connaissances
- Encadrer le passage à l'âge adulte en orientant le patient vers les spécialistes adultes et éviter l'interruption du suivi

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi est coordonné dans un centre de référence ou de compétence en association avec le pédiatre ou le médecin traitant.

Le suivi systématique recommandé implique : ORL, ophtalmologiste, endocrinologue, dentiste et/ou chirurgien(ne) maxillo-facial(e) et pédopsychiatre. Les autres professionnels interviennent dans le suivi du patient selon le bilan initial et les complications.

5.3 Rythme et contenu des consultations

Le généticien ou pédiatre du centre de compétence ou référence assure un suivi annuel dans l'enfance, qui pourra être espacé tous les 2 à 3 ans à l'âge adulte mais sera toujours adapté à chaque situation particulière. Le médecin s'assure de la mise en place du suivi exhaustif sur le plan médical, paramédical, psychologique, éducatif, professionnel et social.

Un suivi **auditif annuel doit être assuré**, même en l'absence de surdité lors du bilan initial (risque de surdité évolutive), avec recherche d'otites à répétition.

Un suivi **ophtalmologique annuel** à poursuivre à l'âge adulte est recommandé, même en l'absence de colobome : recherche ou suivi de troubles de la réfraction, surveillance de la tension oculaire, prise en charge d'une sécheresse oculaire et fond d'œil à la recherche de complications du colobome (détachement de rétine, néovascularisation).

Le suivi **cardiologique** sera adapté à la cardiopathie identifiée.

Un électrocardiogramme (ECG) et/ou un holter ECG seront faits en cas de suspicion d'arythmie (rarement rapportée chez des adultes et adolescents).

La surveillance **endocrinologique** comporte :

- Le recueil à chaque visite médicale de la **taille** et du **poids** de l'enfant, rapportés sur une courbe de croissance et du **stade pubertaire**, selon la classification de Tanner.
- Une consultation systématique avec un pédiatre endocrinologue :
 - o Entre 1 et 3 mois, afin de réaliser un bilan hormonal à la **minipuberté**.
 - o Entre **13 et 14 ans** afin de rechercher un HH :
 - Devant un HH, le suivi est réalisé par un pédiatre endocrinologue.
 - En l'absence d'HH, le suivi pubertaire est réalisé par le pédiatre.
- Une consultation avec un pédiatre endocrinologue en cas de retard de croissance.
- Un dosage de T4L et TSH devant des signes cliniques de dysthyroïdie, un retard de croissance ou un HH.
- A l'âge **adulte**, en cas **d'hypogonadisme hypogonadotrope** :
 - o Une consultation annuelle avec un endocrinologue. Le traitement hormonal substitutif sera adapté : hormones sexuelles (testostérone chez l'homme ou œstroprogestatifs chez la femme) ou traitement par GnRH ou gonadotrophines dans le cadre d'un traitement de l'infertilité.
 - o Une surveillance du retentissement osseux par **ostéodensitométrie** au diagnostic, puis régulièrement tous les 2 à 3 ans.

Un suivi **diététique** peut être proposé dès la période néonatale : évaluation de l'apport nutritif (aide à la prise alimentaire orale, alimentation par sonde naso-gastrique ou stomie), puis poursuivi selon les difficultés alimentaires et en cas de prise pondérale importante chez les adolescents et les adultes.

Une consultation **pédopsychiatrique annuelle** recherche des troubles du neuro-développement ou TSA. Les suivis psychologiques, psychomoteurs, orthophoniques et kinésithérapiques s'adapteront à l'évolution de l'enfant puis de l'adulte.

Une consultation psychiatrique peut être nécessaire chez l'adulte selon la symptomatologie (anxiété, troubles du sommeil, troubles du comportement).

Une surveillance **dentaire** est réalisée **tous les 6 mois** à partir de 3 ans.

Le suivi **gastro-entérologique**, neurologique, urologique, orthopédique et immunologique dépendra des symptômes spécifiques à chaque patient.

5.4 Informations à connaître et faire connaître en cas d'urgence

Il est important que les professionnels impliqués dans la prise en charge du patient soient informés de sa pathologie, notamment dans les situations d'urgence.

Si une anesthésie générale est requise, l'équipe médicale doit être informée des difficultés fréquemment rencontrées dans le SC et des recommandations anesthésiques (voir partie 3.6 Recherche de contre-indications).

6 Situations particulières : passage à l'âge adulte et grossesse

A l'adolescence et à l'âge adulte, certaines atteintes deviennent plus fréquentes, telles que les complications ophtalmologiques et dentaires, l'apnée du sommeil, les migraines, l'épilepsie, les atteintes osseuses (ostéoporose, cyphose, scoliose) ou certains troubles psychiatriques (anxiété, troubles émotionnels, TOC...). Les difficultés alimentaires et les douleurs abdominales peuvent persister.

La plupart des adultes ont besoin d'un soutien dans la vie courante, des aides à domicile et une adaptation professionnelle viseront à donner un maximum d'autonomie au patient.

La qualité de vie est corrélée à la qualité du sommeil et aux troubles psychiatriques dont la surveillance et la prise en charge sont indispensables.

Ainsi, le passage à l'âge adulte doit être anticipé à la fin de l'adolescence. Il requiert :

- Une évaluation du degré d'autonomie
- Une adaptation des établissements d'accueil
- D'assurer, à titre systématique, le suivi ophtalmologique, dentaire et auditif
- Un relais du suivi spécialisé en médecine adulte, selon la symptomatologie : endocrinologie, psychiatrie, neurologie, ORL, cardiologie, gastro-entérologie...
- De poursuivre, si nécessaire, la rééducation orthophonique et kinésithérapique et le suivi psychologique et ergothérapique
- Un soutien social et, si besoin, la mise sous tutelle ou curatelle

Cette prise en charge est coordonnée par un généticien clinicien, en collaboration avec le médecin traitant. Des outils dédiés à la transition de l'enfance à l'âge adulte sont accessibles sur le site Internet : <https://transitionmaladiesrares.com>.

En cas de désir de grossesse, le patient est orienté vers une consultation de conseil génétique afin de l'informer du mode de transmission du syndrome et des prises en charge possibles (suivi échographique et prise en charge de l'enfant à la naissance, possibilité de DPN ou DPI ...). En cas d'HH, le projet de grossesse doit être encadré par une prise en charge spécifique en endocrinologie.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Marine Legendre, le Pr Véronique Abadie, et le Pr Didier Lacombe des Centres de Référence Maladies Rares « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » (SOOR), CHU de Bordeaux et « Syndromes de Pierre Robin et troubles de succion-déglutition congénitaux » (SPRATON), Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, soutenu financièrement par les Filières de Santé Maladies Rares TETECOUC et AnDDi-Rares.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

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

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

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

- Dr Laëticia LAMBERT, génétique clinique, Nancy
- Pr Judith MELKI, génétique clinique, Le Kremlin-Bicêtre
- Dr Gilles MORIN, génétique clinique, Amiens
- Pr Sylvie ODENT, génétique clinique, Rennes
- Pr Florence PETIT, génétique clinique, Lille
- Dr Elise SCHAEFFER, génétique clinique, Starsbourg
- Dr Sabine SIGAUDY, génétique clinique, Marseille
- Dr Julien THEVENON, génétique clinique, Grenoble
- Pr Annick TOUTAIN, génétique clinique, Tours
- Pr Alain VERLOES, génétique clinique, Paris
- Dr Sandra WHALEN, génétique clinique, Paris

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur les sites Internet des Centres de Référence et des Filières de Santé Maladies Rares.

(<https://www.tete-cou.fr/>, <https://tete-cou.fr/spraton/accueil> et <http://anddi-rares.org/nos-actions/soigner/guides-procedures-protocoles.html>).

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

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

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

Avril-Mai 2021	Echanges mails	2 ^{ème} version du PNDS soumis aux experts et retours des experts
Mai-Août 2021	Echanges mails	Rédaction de la 3 ^{ème} version du PNDS
Août 2021	Echanges mails	Envoi des 3 ^{èmes} versions des documents aux membres du groupe de travail
Août 2021	Echanges mails	Retours des experts sur les 3 ^{èmes} versions des documents
Août 2021	Echanges mails	Rédaction des 4 ^{èmes} versions du texte du PNDS, de l'argumentaire scientifique et de la synthèse à destination du médecin traitant
Août 2021	Echanges mails	Envoi des 4 ^{èmes} versions des documents aux membres du groupe de travail
Août - Septembre 2021	Echanges mails	Retours des experts sur les 4 ^{èmes} versions des documents
Septembre 2021	Echanges mails	Rédaction des 5 ^{èmes} versions du texte du PNDS, de l'argumentaire scientifique et de la synthèse à destination du médecin traitant
Septembre 2021	Echanges mails	Envoi des 5 ^{èmes} versions des documents aux membres du groupe de travail
Septembre 2021	Echanges mails	Retours des experts sur les 5 ^{èmes} versions des documents
Septembre 2021	Echanges mails	Finalisation du texte du PNDS, de l'argumentaire scientifique et de la synthèse à destination du médecin traitant

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

1 Centres de référence et de compétence

1.1 Filière AnDDI-Rares - Centres de référence et de compétence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs ». Site de la Filière : <http://www.anddirares.org>

❖ Centres de référence

– Région Ile de France

‣ CRMR coordonnateur

- **APHP Robert Debré**, Pr Alain VERLOES, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 bd SERURIER, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 42

‣ CRMR constitutifs

- **APHP Necker**, Pr Jeanne AMIEL, Service de Génétique Médicale - GHU Paris-Centre - Hôpital Necker-Enfants Malades - 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS CEDEX 16, Tel 01 44 49 51 53
- **Poissy**, Dr Rodolphe DARD, Hôpital Intercommunal de Poissy - St-Germain- 10 rue du Champ Gaillard 78303 POISSY CEDEX, Tel 01 39 27 47 00
- **APHP P. Salpêtrière - Armand Trousseau**, Dr Sandra WHALEN, Service de Génétique et d'Embryologie Médicale, GHU Paris-Sorbonne Université - Hôpital Pitié Salpêtrière - Armand-Trousseau - site AT 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS, Tel 01 44 73 67 27
- **APHP K. Bicêtre**, Pr Judith MELKI, GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre - 78 Rue du Général Leclerc 94270 Le Kremlin-Bicêtre, Tel 01 49 59 53 70

– Région Sud-Ouest Occitanie Réunion

‣ CRMR coordonnateur

- **CHU de Bordeaux**, Pr Didier LACOMBE, CHU de Bordeaux, Service de Génétique Médicale, Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 57 82 03 63

‣ CRMR constitutifs

- **CHU Montpellier**, Pr David GENEVIEVE, Service de Génétique Médicale - Hôpital Arnaud de Villeneuve - 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER CEDEX 6, Tel 04 67 33 65 64
- **CHU de la Réunion**, Dr Beatrice DORAY, Service de Génétique clinique, Hôpital Félix Guyon Bellepierre, Allée des Topazes, 97400, La Réunion, Tel 02 62 90 64 00

– Inter-région Nord-Ouest

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

Enfants malades

Septembre 2021

– Région Sud-Est

▸ CRMR coordonnateur

- **CHU de LYON**, Pr Patrick EDERY, Service de génétique - Groupement Hospitalier Est - Hôpital Femme Mère Enfant- 59 boulevard Pinel – 69 677 BRON - Tel 04 27 85 55 73

▸ CRMR constitutifs

- **CHU Grenoble**, Dr Julien THEVENON, Service de Génétique Clinique, CHU Grenoble site Nord - Hôpital Couple-Enfant, Quai Yermolof - Cs 10217 38043 GRENOBLE CEDEX 10, Tel 04 76 76 72 85
- **CHU Clermont-Ferrand**, Dr Christine FRANCANNET- Service de Génétique Médicale CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing, 1 Place Lucie Aubrac 63003 Clermont-Ferrand CEDEX 2, Tel 04 73 75 06 53
- **CHU Marseille**, Dr Sabine SIGAUDY-Département de Génétique Médicale - CHU de Marseille - Hôpital de la Timone AP-HM, 264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE CEDEX 06, Tel 04 91 38 67 49

❖ Centres de compétence

– Région Ile de France

- **APHP R Poincaré**: Dr Dominique GERMAIN, Service de génétique médicale, GHU Paris-Université Paris Saclay – Hôpital Raymond Poincaré, 104 Boulevard Raymond Poincaré 92380 GARCHES, Tel 01 47 10 44 38
- **APHP J Verdier**: Dr Andrée DELAHAYE-DURIEZ, Service de pédiatrie, GHU Paris- Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis - Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet, 93140 BONDY, Tel 01 48 02 62 45
- **Pointe à Pitre**: Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, Unité de génétique clinique, CHU de Pointe à Pitre, Morne Chauvel, 97110 POINTE À PITRE, Tel 05 90 89 14 81
- **Créteil**: Dr Benoit FUNALOT, Unité de génétique clinique, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun, 94010 CRÉTEIL, Tel 01 45 17 55 77

– Région Sud-Ouest Occitanie Réunion

- **CHU Poitiers**: Pr Brigitte GILBERT-DUSSARDIER, Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie - CS 90577, 86000 POITIERS, Tel 05 49 44 39 22
- **CHU Toulouse**: Dr Olivier PATAT, Service de génétique médicale, Pôle de biologie, CHU de Toulouse - Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac - TSA 40031, 31059 TOULOUSE CEDEX 9, Tel 05 61 77 90 55
- **CHU de la Martinique** : Dr Elisabeth Sarrazin, Unité de neuromyologie. Hôpital P. Zobda-Quitman, Route de Chateauboeuf. CS 90632. 97261 Fort de France Cedex, Tel : 05 96 75 84 00
- **CHU Nîmes**: Dr Philippe KHAU VAN KIEN, Unité de génétique médicale et cytogénétique, Pôle Biologie, CHU de Nîmes - Hôpital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré, 30029 NÎMES CEDEX 9, Tel 04 66 68 41 60

– **Inter-région Nord-Ouest**

- **CH Le Havre:** Dr Valérie LAYET, Unité de génétique, Service de génétique médicale, GH du Havre - Hôpital Jacques Monod, 29 Avenue Pierre Mendès France - BP 24, 76083 LE HAVRE CEDEX, Tel 02 32 73 37 90

– **Région Ouest**

- **CHU Brest:** Dr Séverine AUDEBERT-BELLANGER, Département de pédiatrie, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch, 29609 BREST CEDEX, Tel 02 98 22 34 77
- **CH Le Mans:** Dr Radka STOEVA, Service de génétique, Centre hospitalier du Mans, 194 Avenue Rubillard, 72037 LE MANS CEDEX, Tel 02 44 71 01 84
- **CH Vannes:** Dr Florence DEMURGER, Génétique Médicale – Consultation, CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique - CH Chubert, 20 boulevard du Général Maurice Guillaudot - BP 70555, 56017 VANNES CEDEX, Tel 02 97 01 42 03

– **Région Est**

- **CHU Besançon:** Dr Juliette PIARD, Centre de génétique humaine, Pavillon Saint-Paul, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques, 2 Place Saint-Jacques, 25030 BESANÇON CEDEX, Tel 03 81 21 81 87

– **Région Sud-Est**

- **CHU Saint-Etienne:** Dr Renaud TOURAINE, Service de génétique clinique, Pôle Couple Mère-Enfant, CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond, 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ, Tel 04 77 82 91 12
- **CH Toulon:** Dr Maude GRELET, Service de Génétique Médicale, CHI Toulon La Seyne-sur-Mer - Hôpital Font-Pré, 1208 Avenue Colonel Picot BP 1412, 83056 TOULON CEDEX, Tel 04 94 14 50 05

1.2 Filière « Malformations de la Tête, du Cou et des Dents » (TETECOUC)
- Centres de référence et de compétence « Syndromes de Pierre Robin et troubles de succion-déglutition congénitaux » (SPRATON)
Site de la Filière : <https://www.tete-cou.fr>, Site des Centres SPRATON : <https://www.tete-cou.fr/spratton/accueil>

❖ **Centre de référence coordonnateur**

Pr Véronique ABADIE, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, Service de Pédiatrie Générale, 149 Rue de Sèvres 75015 Paris – Tel 01 71 19 63 21

❖ **Centres de compétence**

- Dr Cica GBAGUIDI, CHU d'Amiens-Picardie, Site Sud, Entrée Nord, Service de Chirurgie Maxillo-Faciale, 1 Rue du Professeur Christian Cabrol, 80054 Amiens Cedex 1 - Tel 03 22 08 90 50

- Dr Clémence MOUGEY, CHRU de Besançon, Hôpital Jean Minjoz, Service des Urgences et Réanimation Infantiles, Néonatalogie, 3 Boulevard Alexandre Fleming 25030 Besançon Cedex - Tel 03 81 21 91 63
- Dr Olivier TANDONNET, CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Service de Soins Intensifs Néonataux, Place Amélie Raba Léon 33000 Bordeaux - Tel 05 56 79 55 39
- Pr Rémi MARIANOWSKI, CHU de Brest, Hôpital Morvan, Service d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou, 5 Avenue Foch 29609 Brest cedex - Tel 02 98 22 33 78
Dr Audrey BARZIC (adjointe), Fondation ILDYS, Site de TY Yann, SSR Pédiatrique, 26 Rue Alain Colas 29218 Brest – Tel 02 56 31 01 45
- Pr Hervé BENATEAU, CHU de Caen, Hôpital Côte de Nacre, Service de Chirurgie maxillo-faciale, Avenue de la Côte de Nacre, CS3001, 14033 Caen cedex 9 - Tel 02 31 06 48 15
- Pr Isabelle BARTHÉLÉMY, CHU de Clermont-Ferrand, Hôpital Estaing, Service de Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie, 1 Rue Lucie Aubrac 63100 Clermont-Ferrand - Tel 04 73 75 01 02
- Pr Thierry DEBILLON, adjointes : Dr Valérie BELIN, Dr Layli ALIN, CHU Grenoble Alpes, Hôpital Couple Enfant, Site Nord, Service de Médecine et Réanimation Néonatale, Quai Yermoloff 38700 La Tronche - Tel 04 76 76 55 77
- Pr Pierre FAYOUX, CHU de Lille, Hôpital Jeanne de Flandre, Service d'ORL et Chirurgie Cervico-faciale Pédiatrique, Avenue Eugène Avinée 59037 Lille Cedex - Tel 03 20 44 47 10
- Dr Justine LERAT
Enfants : CHU de Limoges, Hôpital de la Mère et de l'Enfant, Service d'ORL et chirurgie Cervico-Faciale, 8 Avenue Dominique Larrey 87042 Limoges cedex - Tel 05 55 05 87 81
Adultes : Hôpital Dupuytren, Service d'ORL et chirurgie Cervico-Faciale, 2 Avenue Martin Luther King, 87042 Limoges cedex - Tel 05 55 05 66 59
- Dr Laurianne COUTIER, adjoint : Dr Robin POUYAU, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Service de Pneumologie Pédiatrique, 59 Boulevard Pinel 69677 Bron Cedex - Tel 04 72 12 94 37
- Dr Nathalie DEGARDIN, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Hôpital de La Timone Enfants, Service de Chirurgie Plastique Pédiatrique, 264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille - Tel 04 91 38 73 66
- Pr Guillaume CAPTIER, CHU de Montpellier, Hôpital Lapeyronie, Service de chirurgie pédiatrique, Unité de chirurgie pédiatrique orthopédique et plastique, 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34090 Montpellier - Tel 04 67 33 87 61
- Pr Muriel BRIX, adjoint : Pr Etienne SIMON, CHRU de Nancy, Hôpital Central, Service de Chirurgie Maxillo-Faciale et Plastique, 29 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 54000 Nancy - Tel 03 83 85 12 88

- Pr Pierre CORRE, CHU de Nantes, Hôtel Dieu, Service de Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie, 1 Place Alexis-Ricordeau 44000 Nantes - Tel 02 40 08 45 08
- Pr Jiad MCHEIK, CHU de Poitiers, Site de la Milétrie, Service Médico-Chirurgical de Pédiatrie, 2 Rue de la Milétrie 86000 Poitiers - Tel 05 49 44 42 44
- Pr Caroline FRANÇOIS
Enfants : CHU de Reims, American Memorial Hospital, Service de Chirurgie Pédiatrique, Unité de Chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique, 47 Rue Cognacq-Jay 51092 Reims Cedex - Tel 03 26 78 49 51
Adultes : CHU de Reims, Hôpital Maison Blanche, Service de Chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique, 45 Rue Cognacq-Jay 51092 Reims Cedex – Tel 03 26 78 78 39
- Dr Swellen GASTINEAU, CHU de Rennes, Hôpital Sud, Service de pédiatrie, Unité des nourrissons, 16 Boulevard de Bulgarie 35200 Rennes - Tel 02 99 26 71 77
- Dr Caroline LARDENNOIS, CHU de Rouen, Hôpital Charles Nicolle, Service de Pédiatrie Néonatale et réanimation - Neuropédiatrie, 1 Rue de Germont 76038 Rouen - Tel 02 32 88 82 58
- Dr Isabelle KAUFFMANN-CHEVALIER, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, Service de Chirurgie Pédiatrique, 1 Avenue Molière 67200 Strasbourg - Tel 03 88 12 72 93
- Dr Annie-Laure SUC, adjoints : Dr Soizic PONDAVEN, Dr Franck MARMOUSET, CHRU de Tours, Hôpital Clocheville, Service de Néonatalogie-Soins Intensifs, service SSR pédiatriques, 49 Boulevard Béranger 37044 Tours cedex 9 - Tel 02 18 37 05 24

2 Associations de patients

Association C.H.A.R.G.E, enfant soleil

<http://www.associationcharge.fr>

Groupe Facebook : association CHARGE

Association Nationale des Personnes SourdAveugles (ANPSA)

<https://www.anpsa.fr/>

01-46-27-48-10

assoanpasa@anpsa.fr

Les centres nationaux de ressources handicaps rares

<https://www.gnchr.fr/reseau-acteurs-nationaux-regionaux-locaux/les-centres-nationaux-de-ressources-handicaps-rares>

Les Équipes relais Handicaps Rares (ERHR)

<https://www.erhr.fr>

Annexe 3. Critères diagnostiques

Critères diagnostiques selon Verloes <i>et al.</i> (2005)	
Critères majeurs	<ul style="list-style-type: none"> - Colobome irien ou choroïdien - Atrésie de choanes - Hypoplasie des canaux semi-circulaires
Critères mineurs	<ul style="list-style-type: none"> - Dysfonction rhombencéphalique (anomalie du tronc cérébral ou des paires crâniennes III à XII et surdité neurosensorielle) - Dysfonction hypothalamo-hypophysaire - Malformation de l'oreille interne ou externe - Malformations des organes médiastinaux (cœur, œsophage) - D�ficiency intellectuelle
SC typique	3 critères majeurs ou 2 majeurs et 2 mineurs
SC partiel	2 critères majeurs et 1 mineur
SC atypique	2 critères majeurs seuls ou 1 majeur et 2 mineurs

Critères diagnostiques selon Blake <i>et al.</i> (2006)	
Critères majeurs	<ul style="list-style-type: none"> - Colobome oculaire ou microphthalmie - Atrésie des choanes ou fente labiale et/ou palatine - Anomalies caractéristiques de l'oreille (externe ou moyenne, hypoplasie des canaux semi-circulaires, surdité mixte) - Atteinte des paires crâniennes
Critères mineurs	<ul style="list-style-type: none"> - Malformations cardio-vasculaires - Hypoplasie génitale ou retard pubertaire - Retard des acquisitions, d�ficiency intellectuelle - Retard de croissance - Fente labiale et/ou palatine - Atteinte trachéo-œsophagienne - Dysmorphie �vocatrice
Diagnostic de SC retenu devant la présence de 4 critères majeurs ou 3 majeurs et 3 mineurs	

Annexe 4. Fréquence des malformations

Atteintes		Fréquences
Œil	Colobome	73-81%
	Microphthalmie	34-42%
	Nystagmus	24-29%
ORL	Hypoplasie ou agénésie des CSC	94-99%
	Malformations de la cochlée	90%
	Anomalie de l'oreille externe	91-97%
	Surdité	97%
	Atteinte vestibulaire	>95%
	Atteinte des nerfs crâniens	74-99%
	dont paralysie faciale	39-66%
	Atrésie des choanes	38-55%
Fente orofaciale	21-48%	
Olfaction	Anosmie ou hyposmie	80-83%
	Agénésie bulbes olfactifs	76%
Axe hypothalamo-hypophysaire	Hypogonadisme hypogonadotrope	74%
	Hypothyroïdie	15-20%
	Malformation cardiaque	63-77%
	Retard de croissance	37-72%
	Déficience intellectuelle	62-74%
	Scoliose	60%
	Malformations cérébrales	51%
	Anomalies des membres	37%
	Anomalie des voies urinaires	31%
	Malformations trachéo-oesophagiennes	29%

Fréquences des manifestations du SC chez les patients avec mutation de *CHD7* (Legendre *et al.*, 2017, Bergman *et al.*, 2011, Zentner *et al.*, 2010, Van Ravenswaaij-Arts *et al.*, 2017, Blake *et al.*, 2008, Shoji *et al.*, 2014, Martin *et al.*, 2020, Russell-Eggitt *et al.*, 1990)
 CSC : canaux semi-circulaires, ORL : oto-rhino-laryngologie.

Annexe 5. Synthèse : bilan initial et suivi de l'enfance à l'âge adulte

1 Bilan initial à réaliser au diagnostic

	Intervenants	Bilan au diagnostic (tout âge)
	Pédiatre ou généticien(ne) d'un centre de référence ou de compétence	Annonce diagnostique, conseil génétique, coordination du bilan initial
Atrésie des choanes, fente	ORL / chirurgien(ne) maxillo-facial ou plastique	Nasofibroscopie +/- scanner du massif facial
Troubles de la succion-déglutition, RGO	ORL / chirurgien(ne) maxillo-facial / orthophoniste / gastro-entérologue / pédiatre	Examen clinique ORL et bilan d'oralité +/- endoscopie, repas baryté, pHmétrie
Surdité	ORL	PEA, OEA et audiométrie selon l'âge et la participation du patient, IRM des rochers et des CAI* (après l'âge de 6 mois) +/- scanner des rochers
Malformations cardio-vasculaires	Cardiologue	Échocardiographie, ECG
Atteinte oculaire	Ophthalmologiste / orthoptiste	Examen complet avec fond d'œil, bilan orthoptiste
Hypogonadisme hypogonadotrope (HH)	Endocrinologue / pédiatre ou MT / chirurgien pédiatre	Examen clinique des OGE +/- bilan hormonal (selon l'âge), recherche d'une anosmie (selon l'âge et la participation)
Déficit en hormone de croissance	Pédiatre ou MT / pédiatre endocrinologue	Poids, taille +/- âge osseux, IGF1, test de stimulation de la GH
Dysthyroïdie	Pédiatre ou MT / endocrinologue	Examen clinique +/- TSH, T4L
Malformations cérébrales	Radiologue / ORL / neuropédiatre	IRM cérébrale* , EEG si suspicion d'épilepsie
Retard de développement psychomoteur, troubles neuro-développementaux	Pédopsychiatre Orthophoniste / psychomotricien(ne) / neuropsychologue / kinésithérapeute / ergothérapeute	Evaluation clinique des troubles du comportement et du développement Bilan orthophonique, psychomoteur, neuropsychologique, kinésithérapique, d'ergothérapie
Atteinte dentaire	Dentiste/ orthodontiste / chirurgien(ne) maxillo-facial	Examen dentaire si âge > 3 ans
Anomalies rénales	Pédiatre ou MT / radiologue / urologue	Échographie rénale, ionogramme, calcémie, fonction rénale
Troubles de l'alimentation	Diététicien(ne) / pédiatre ou MT	Dosage de la 25OH vitamine D , consultation diététique, poids, taille, IMC
Déficit immunitaire	Pédiatre ou MT / Immunologiste	Examen clinique +/- Immunophénotypage lymphocytaire et évaluation de la réponse vaccinale
Troubles du sommeil	Pédiatre ou MT / ORL / pédopsychiatre	Interrogatoire +/- polysomnographie
Atteintes orthopédiques	Pédiatre ou MT / orthopédiste	Examen clinique du rachis et des hanches +/- radiographies
Aide sociale	Assistant(e) sociale	Evaluation sociale

**L'IRM des rochers, des CAI et cérébrale doivent être réalisées lors d'une même anesthésie ou, si possible, d'un sommeil naturel et emmaillotage.*

MT : médecin traitant

Les éléments en gras sont à réaliser de manière systématique.

2 Suivi de la naissance à 13 ans

Intervenants	Contenu des consultations et examens complémentaires	Fréquence
Pédiatre ou généticien(ne) d'un centre de référence ou de compétence	Coordination des soins	1/an
Ophthalmologiste	Examen de la réfraction, de l'exposition cornéenne, de la tension oculaire, du fond d'œil	1/an et en urgence devant toute baisse brutale de l'acuité visuelle
ORL	- PEA néonataux, puis audiométrie, OEA ou PEA selon la participation du patient - Consultation ORL avec évaluation des voies respiratoires (dont apnée du sommeil) et de la déglutition - Consultation ORL pré-anesthésique	1/an Si besoin Systématique avant une AG
Dentiste/ orthodontiste / chirurgien(ne) maxillo-facial	Evaluation dentaire	1/ 6 mois à partir de 3 ans
Chirurgien(ne) maxillo-facial ou plastique pédiatrique / Pédiatre	Suivi de la fente oro-faciale	Si fente orofaciale
Pédopsychiatre	Consultation avec évaluation des troubles du comportement (dont TSA), anxiété, TDAH, troubles du sommeil	1/an
Pédiatre endocrinologue	- Dosage FSH, LH, testostérone, œstrogène - Dosage IGF1, âge osseux, test de stimulation GH - Dosage TSH, T4L	Entre l'âge de 1 à 3 mois Si retard de croissance Si signes cliniques de dysthyroïdie, atteinte d'un autre axe hypothalamo-hypophysaire ou retard de croissance
Pédiatre de ville	Recherche d'infections à répétition, évaluation nutritionnelle (poids, taille, IMC, prise alimentaire), du sommeil, du transit, recherche de douleurs, d'un RGO, suivi des vaccinations	
Chirurgien(ne) pédiatrique	Consultation +/- chirurgie	Si cryptorchidie
Cardiologue	- Consultation et échographie - Consultation pré-anesthésique	Si cardiopathie Systématique avant une AG
Neurologue	Consultation	Si suspicion d'épilepsie ou migraines
Orthopédiste	Consultation +/- radiographies	Si scoliose ou luxation congénitale des hanches
Immunologiste	Consultation +/- immunophénotypage lymphocytaire et évaluation de la réponse vaccinale	Si infections à répétition
Urologue	Consultation	Selon bilan initial, si infections urinaires à répétition
Gastro-entérologue	Consultation	Si constipation, RGO ou douleurs abdominales
Assistant(e) social(e)	Consultation	Si besoin

AG : anesthésie générale

Les éléments en gras sont à réaliser de manière systématique.

3 Suivi de 13 à 18 ans

Intervenants	Contenu des consultations et examens complémentaires	Fréquence
Pédiatre ou généticien(ne) d'un centre de référence ou de compétence	Coordination des soins	1/an
Ophthalmologiste	Examen de la réfraction, de l'exposition cornéenne, de la tension oculaire, du fond d'œil	1/an et en urgence devant toute baisse brutale de l'acuité visuelle
ORL	- Audiométrie, OEA ou PEA selon la participation du patient - Consultation ORL avec évaluation des voies respiratoires (dont apnée du sommeil) et de la déglutition - Consultation ORL pré-anesthésique	1/an Si besoin Systematique avant une AG
Dentiste/ orthodontiste / chirurgien(ne) maxillo-facial	Evaluation dentaire	1/ 6 mois
Chirurgien(ne) maxillo-facial ou plastique pédiatrique / Pédiatre	Suivi de la fente oro-faciale	Si fente orofaciale
Pédopsychiatre	Consultation avec évaluation des troubles du comportement (dont TSA), anxiété, TDAH, troubles du sommeil - Consultation initiale puis : 1) si signes d'HH: DMO, bilan hormonal et suivi endocrinologique; 2) si absence de signes cliniques d'HH suivi de la puberté par le pédiatre (classification de Tanner)	1/an 13-14 ans systématique puis selon puberté
Pédiatre endocrinologue	- Dosage IGF1, âge osseux, test de stimulation GH - Dosage TSH, T4L	Si retard de croissance Si signes cliniques de dysthyroïdie, atteinte d'un autre axe hypothalamo-hypophysaire ou retard de croissance
Pédiatre de ville	Recherche d'infections à répétition, évaluation nutritionnelle (poids, taille, IMC, qualité prise alimentaire, surpoids, obésité), évaluation pubertaire (stades de Tanner), du sommeil, du transit, recherche de douleurs, d'un RGO, suivi des vaccinations	
Cardiologue	- Consultation, échographie - ECG +/- holter ECG si suspicion d'arythmie - Consultation pré-anesthésique	Si cardiopathie Si besoin Systematique avant une AG
Neurologue	Consultation	Si suspicion d'épilepsie ou migraines
Orthopédiste	Consultation +/- radiographies	Si scoliose
Immunologiste	Consultation +/- immunophénotypage lymphocytaire et évaluation de la réponse vaccinale	Si infections à répétition
Urologue	Consultation	Selon bilan initial, si infections urinaires à répétition
Gastro-entérologue	Consultation	Si constipation, RGO ou douleurs abdominales
Généticien(ne) / pédiatre / MT	Organisation de la transition du suivi médical enfant - adulte	17-18 ans
Assistant(e) social(e)	Consultation, planification du projet professionnel	Si besoin, 17-18 ans

Les éléments en gras sont à réaliser de manière systématique.

4 Suivi à l'âge adulte

Intervenants	Contenu des consultations et examens complémentaires	Fréquence
Généticien(ne) d'un centre de référence ou de compétence	Coordination des soins	Tous les 2 à 3 ans
Ophthalmologiste	Examen de la réfraction, de l'exposition cornéenne, de la tension oculaire, du fond d'œil	1/an et en urgence devant toute baisse brutale de l'acuité visuelle
ORL	- Audiométrie ou OEA selon la participation du patient - Consultation ORL avec évaluation des voies respiratoires (dont apnée du sommeil) et de la déglutition - Consultation ORL pré-anesthésique	1/an Si besoin Systematique avant une AG
Dentiste/ orthodontiste / chirurgien(ne) maxillo-facial	Evaluation dentaire	1/ 6 mois
MT	Recherche d'infections à répétition, évaluation nutritionnelle (IMC, prise alimentaire), du sommeil, du transit, recherche de douleurs, d'un RGO, suivi des vaccinations	
Endocrinologue	- Consultation - Densitométrie osseuse - Dosage TSH, T4L	1/an si HH Si HH ou signes de fragilité osseuse Si signes cliniques de dysthyroïdie, atteinte d'un autre axe hypothalamo-hypophysaire ou retard de croissance
Gynéco-endocrinologue / généticien(ne)	Planification d'une grossesse, information sur la probabilité de transmission	Si désir de grossesse
Psychiatre	Consultation	Si besoin
Cardiologue	- Consultation, échographie - ECG +/- holter ECG si suspicion d'arythmie - Consultation pré-anesthésique	Si cardiopathie Si besoin Systematique avant une AG
Neurologue	Consultation	Si suspicion d'épilepsie ou migraines
Orthopédiste	Consultation	Si scoliose
Immunologiste	Consultation +/- immunophénotypage lymphocytaire et évaluation de la réponse vaccinale	Si infections à répétition
Urologue	Consultation	Selon bilan initial, si infections urinaires à répétition
Gastro-entérologue	Consultation	Si constipation, RGO ou douleurs abdominales
Assistant(e) social(e)	Consultation	Si besoin

Les éléments en gras sont à réaliser de manière systématique.

Références bibliographiques

Waddell G., Burton AK. Occupational, Health guidelines for the management of low back pain at work: evidence review. *Occup Med* 2001; 51 (2):124-35

Jongmans MCJ, Admiraal RJ, van der Donk KP, Vissers LELM, Baas AF, Kapusta L, et al. CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene. *J Med Genet.* avr 2006;43(4):306-14.

Lalani SR, Safiullah AM, Fernbach SD, Harutyunyan KG, Thaller C, Peterson LE, et al. Spectrum of CHD7 mutations in 110 individuals with CHARGE syndrome and genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet.* févr 2006;78(2):303-14.

Lehalle D, Gordon CT, Oufadem M, Goudefroye G, Boutaud L, Alessandri J-L, et al. Delineation of EFTUD2 haploinsufficiency-related phenotypes through a series of 36 patients. *Hum Mutat.* avr 2014;35(4):478-85.

Janssen N, Bergman JEH, Swertz MA, Tranebjaerg L, Lodahl M, Schoots J, et al. Mutation update on the CHD7 gene involved in CHARGE syndrome. *Hum Mutat.* août 2012;33(8):1149-60.

Legendre M, Abadie V, Attié-Bitach T, Philip N, Busa T, Bonneau D, et al. Phenotype and genotype analysis of a French cohort of 119 patients with CHARGE syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* déc 2017;175(4):417-30.

Bergman JEH, Janssen N, Hoefsloot LH, Jongmans MCJ, Hofstra RMW, van Ravenswaaij-Arts CMA. CHD7 mutations and CHARGE syndrome: the clinical implications of an expanding phenotype. *J Med Genet.* mai 2011;48(5):334-42.

Bergman JEH, Blake KD, Bakker MK, du Marchie Sarvaas GJ, Free RH, van Ravenswaaij-Arts CMA. Death in CHARGE

syndrome after the neonatal period. *Clin Genet.* mars 2010;77(3):232-40.

Hale CL, Niederriter AN, Green GE, Martin DM. Atypical phenotypes associated with pathogenic CHD7 variants and a proposal for broadening CHARGE syndrome clinical diagnostic criteria. *Am J Med Genet A.* févr 2016;170A(2):344-54.

Delahaye A, Sznajder Y, Lyonnet S, Elmaleh-Bergès M, Delpierre I, Audollent S, et al. Familial CHARGE syndrome because of CHD7 mutation: clinical intra- and interfamilial variability. *Clin Genet.* août 2007;72(2):112-21.

Jongmans MCJ, van Ravenswaaij-Arts CMA, Pitteloud N, Ogata T, Sato N, Claahsen-van der Grinten HL, et al. CHD7 mutations in patients initially diagnosed with Kallmann syndrome--the clinical overlap with CHARGE syndrome. *Clin Genet.* janv 2009;75(1):65-71.

Xu C, Cassatella D, van der Sloot AM, Quinton R, Hauschild M, De Geyter C, et al. Evaluating CHARGE syndrome in congenital hypogonadotropic hypogonadism patients harboring CHD7 variants. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* août 2018;20(8):872-81.

Stratton KK, Hartshorne T. Identifying pain in children with CHARGE syndrome. *Scand J Pain.* 28 janv 2019;19(1):157-66.

Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal. *Am J Med Genet A.* 15 mars 2005;133A(3):306-8.

Blake KD, Davenport SL, Hall BD, Hefner MA, Pagon RA, Williams MS, et al. CHARGE association: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila).* mars 1998;37(3):159-73.

Blake KD, Prasad C. CHARGE syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 7 sept 2006;1:34.

Hefner MA, Fassi E. Genetic counseling in CHARGE syndrome: Diagnostic evaluation through follow up. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* déc 2017;175(4):407-16.

Usman N, Sur M. CHARGE Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559199/>

Van Ravenswaaij-Arts CM, Hefner M, Blake K, Martin DM. CHD7 Disorder. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1117/>

Zentner GE, Layman WS, Martin DM, Scacheri PC. Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A.* mars 2010;152A(3):674-86.

Trider C-L, Arra-Robar A, van Ravenswaaij-Arts C, Blake K. Developing a CHARGE syndrome checklist: Health supervision across the lifespan (from head to toe). *Am J Med Genet A.* mars 2017;173(3):684-91.

De Geus CM, Free RH, Verbist BM, Sival DA, Blake KD, Meiners LC, et al. Guidelines in CHARGE syndrome and the missing link: Cranial imaging. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* déc 2017;175(4):450-64.

Legendre M, Gonzales M, Goudefroye G, Bilan F, Parisot P, Perez M-J, et al. Antenatal spectrum of CHARGE syndrome in 40 fetuses with CHD7 mutations. *J Med Genet.* nov 2012;49(11):698-707.

Millischer A-E, Sonigo P, Attie T, Spaggiari E, O'Gorman N, Bessieres B, et al. Fetal MRI findings in a retrospective cohort of 26 cases of prenatally diagnosed CHARGE

syndrome individuals. *Prenat Diagn.* août 2019;39(9):781-91.

Sanlaville D, Etchevers HC, Gonzales M, Martinovic J, Clément-Ziza M, Delezoide A-L, et al. Phenotypic spectrum of CHARGE syndrome in fetuses with CHD7 truncating mutations correlates with expression during human development. *J Med Genet.* mars 2006;43(3):211-7.

Busa T, Legendre M, Bauge M, Quarello E, Bretelle F, Bilan F, et al. Prenatal findings in children with early postnatal diagnosis of CHARGE syndrome. *Prenat Diagn.* juin 2016;36(6):561-7.

Acanfora MM, Stirnemann J, Marchitelli G, Salomon LJ, Ville Y. Ultrasound evaluation of development of olfactory sulci in normal fetuses: a possible role in diagnosis of CHARGE syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* août 2016;48(2):181-4.

Forward KE, Cummings EA, Blake KD. Risk factors for poor bone health in adolescents and adults with CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A.* 15 avr 2007;143A(8):839-45.

Asakura Y, Toyota Y, Muroya K, Kurosawa K, Fujita K, Aida N, et al. Endocrine and radiological studies in patients with molecularly confirmed CHARGE syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2008;93(3):920-4.

Shoji Y, Ida S, Etani Y, Yamada H, Kayatani F, Suzuki Y, et al. Endocrinological Characteristics of 25 Japanese Patients with CHARGE Syndrome. *Clin Pediatr Endocrinol Case Rep Clin Investig Off J Jpn Soc Pediatr Endocrinol.* avr 2014;23(2):45-51.

Bergman JEH, Bocca G, Hoefslot LH, Meiners LC, van Ravenswaaij-Arts CMA. Anosmia predicts hypogonadotropic hypogonadism in CHARGE syndrome. *J Pediatr.* mars 2011;158(3):474-9.

- Dijk DR, Bocca G, van Ravenswaaij-Arts CM. Growth in CHARGE syndrome: optimizing care with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc.* 2019;12:607-20.
- Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamäki J, et al. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Rev.* 1 avr 2019;40(2):669-710.
- Dörr HG, Boguszewski M, Dahlgren J, Dunger D, Geffner ME, Hokken-Koelega AC, et al. Short Children with CHARGE Syndrome: Do They Benefit from Growth Hormone Therapy? *Horm Res Paediatr.* 2015;84(1):49-53.
- Dosunmu EO, Castleberry KM. CHARGE syndrome without colobomas: Ophthalmic findings. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* sept 2020;184(3):611-7.
- Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, et al. Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *Am J Med Genet A.* mars 2012;158A(3):514-8.
- Hamilton R, Gonzalez P, Dudgeon J, Mactier H. Visual electrophysiological findings in CHARGE syndrome with bilateral colobomas: a case report. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol.* août 2010;121(1):63-7.
- McMain K, Blake K, Smith I, Johnson J, Wood E, Tremblay F, et al. Ocular features of CHARGE syndrome. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* oct 2008;12(5):460-5.
- Benson MD, Jivraj I, Damji KF, Solarte CE. Congenital Glaucoma and CHARGE Syndrome: A Case Report. *J Glaucoma.* févr 2017;26(2):e84-6.
- Martin GC, Robert MP, Challe G, Trinh NTH, Attié-Bitach T, Brémond-Gignac D, et al. Functional Vision Analysis in Patients With CHARGE Syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1 mars 2020;57(2):120-8.
- Russell-Eggitt IM, Blake KD, Taylor DS, Wyse RK. The eye in the CHARGE association. *Br J Ophthalmol.* juill 1990;74(7):421-6.
- Blake KD, Hartshorne TS, Lawand C, Dailor AN, Thelin JW. Cranial nerve manifestations in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A.* 1 mars 2008;146A(5):585-92.
- Isaac KV, Ganske IM, Rottgers SA, Lim SY, Mulliken JB. Cleft Lip and Palate in CHARGE Syndrome: Phenotypic Features That Influence Management. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* mars 2018;55(3):342-7.
- Song MH, Cho H-J, Lee HK, Kwon TJ, Lee W-S, Oh S, et al. CHD7 mutational analysis and clinical considerations for auditory rehabilitation in deaf patients with CHARGE syndrome. *PLoS One.* 2011;6(9):e24511.
- White DR, Giambra BK, Hopkin RJ, Daines CL, Rutter MJ. Aspiration in children with CHARGE syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* sept 2005;69(9):1205-9.
- Abadie V, Wiener-Vacher S, Morisseau-Durand MP, Porée C, Amiel J, Amanou L, et al. Vestibular anomalies in CHARGE syndrome: investigations on and consequences for postural development. *Eur J Pediatr.* août 2000;159(8):569-74.
- Blustajn J, Kirsch CFE, Panigrahy A, Netchine I. Olfactory anomalies in CHARGE syndrome: imaging findings of a potential major diagnostic criterion. *AJNR Am J Neuroradiol.* août 2008;29(7):1266-9.
- Trider C-L, Corsten G, Morrison D, Hefner M, Davenport S, Blake K. Understanding obstructive sleep apnea in children with CHARGE syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* juill 2012;76(7):947-53.

- Naito Y, Higuchi M, Koinuma G, Aramaki M, Takahashi T, Kosaki K. Upper airway obstruction in neonates and infants with CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A*. 15 août 2007;143A(16):1815-20.
- Blake K, MacCuspie J, Hartshorne TS, Roy M, Davenport SLH, Corsten G. Postoperative airway events of individuals with CHARGE syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. févr 2009;73(2):219-26.
- Chalouhi C, Faulcon P, Le Bihan C, Hertz-Pannier L, Bonfils P, Abadie V. Olfactory evaluation in children: application to the CHARGE syndrome. *Pediatrics*. juill 2005;116(1):e81-88.
- Hoch MJ, Patel SH, Jethanamest D, Win W, Fatterpekar GM, Roland JT, et al. Head and Neck MRI Findings in CHARGE Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. déc 2017;38(12):2357-63.
- Friedmann DR, Amoils M, Germiller JA, Lustig LR, Glastonbury CM, Pramanik BK, et al. Venous malformations of the temporal bone are a common feature in CHARGE syndrome. *The Laryngoscope*. avr 2012;122(4):895-900.
- Amin N, Sethukumar P, Pai I, Rajput K, Nash R. Systematic review of cochlear implantation in CHARGE syndrome. *Cochlear Implants Int*. sept 2019;20(5):266-80.
- Choo DI, Tawfik KO, Martin DM, Raphael Y. Inner ear manifestations in CHARGE: abnormalities, treatments, animal models, and progress toward treatments in auditory and vestibular structures. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. déc 2017;175(4):439-49.
- Aragón-Ramos P, Pedrero-Escalas M-F, Gavilán J, Pérez-Mora R, Herrán-Martín B, Lassaletta L. Auditory Skills following Cochlear Implantation in Children with the Charge Syndrome. *Audiol Neurotol*. 2019;24(3):139-46.
- Vincenti V, Di Lella F, Falcioni M, Negri M, Zanetti D. Cochlear implantation in children with CHARGE syndrome: a report of eight cases. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. août 2018;275(8):1987-93.
- Vesseur A, Free R, Langereis M, Snels C, Snik A, Ravenswaaij-Arts C van, et al. Suggestions for a Guideline for Cochlear Implantation in CHARGE Syndrome. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*. oct 2016;37(9):1275-83.
- Young NM, Tournis E, Sandy J, Hoff SR, Ryan M. Outcomes and Time to Emergence of Auditory Skills After Cochlear Implantation of Children With Charge Syndrome. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*. sept 2017;38(8):1085-91.
- Trevisi P, Ciorba A, Aimoni C, Bovo R, Martini A. Outcomes of long-term audiological rehabilitation in charge syndrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital Organo Uff Della Soc Ital Otorinolaringol E Chir Cerv-facc*. juin 2016;36(3):206-14.
- Ahn JH, Lee K-S. Outcomes of cochlear implantation in children with CHARGE syndrome. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. nov 2013;133(11):1148-53.
- Rah YC, Lee JY, Suh M-W, Park MK, Lee JH, Chang SO, et al. Cochlear Implantation in Patients With CHARGE Syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. nov 2016;125(11):924-30.
- Lanson BG, Green JE, Roland JT, Lalwani AK, Waltzman SB. Cochlear implantation in Children with CHARGE syndrome: therapeutic decisions and outcomes. *The Laryngoscope*. juill 2007;117(7):1260-6.
- Hudson A, Macdonald M, Blake K. Packing and Problematic Feeding Behaviors in CHARGE Syndrome: A Qualitative

Analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* mars 2016;82:107-15.

Dobbelsteyn C, Marche DM, Blake K, Rashid M. Early oral sensory experiences and feeding development in children with CHARGE syndrome: a report of five cases. *Dysphagia.* 2005;20(2):89-100.

Hudson A, Macdonald M, Friedman JN, Blake K. CHARGE syndrome gastrointestinal involvement: from mouth to anus. *Clin Genet.* juill 2017;92(1):10-7.

Dobbelsteyn C, Peacocke SD, Blake K, Crist W, Rashid M. Feeding difficulties in children with CHARGE syndrome: prevalence, risk factors, and prognosis. *Dysphagia.* juin 2008;23(2):127-35.

Lai H-S, Feng C-Y. Cecal volvulus in a child with CHARGE syndrome. *Am Surg.* avr 2006;72(4):356-8.

Blake KD, Hudson AS. Gastrointestinal and feeding difficulties in CHARGE syndrome: A review from head-to-toe. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* déc 2017;175(4):496-506.

Corsten-Janssen N, van Ravenswaaij-Arts CMA, Kapusta L. Congenital arch vessel anomalies in CHARGE syndrome: A frequent feature with risk for co-morbidity. *Int J Cardiol Heart Vasc.* sept 2016;12:21-5.

Meisner JK, Martin DM. Congenital heart defects in CHARGE: The molecular role of CHD7 and effects on cardiac phenotype and clinical outcomes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* mars 2020;184(1):81-9.

Chetty M, Roberts TS, Elmubarak M, Bezuidenhout H, Smit L, Urban M. CHARGE syndrome: genetic aspects and dental challenges, a review and case presentation. *Head Face Med.* 8 mai 2020;16(1):10.

Inchingolo F, Pacifici A, Gargari M, Acitores Garcia JI, Amantea M, Marrelli M, et al.

CHARGE syndrome: an overview on dental and maxillofacial features. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(15):2089-93.

Liebermann A, Rafael CF, Edelhoff D, Ramberger M, Schweiger J, Maziero Volpato CA, et al. Oral features and computerized rehabilitation of a young patient with CHARGE syndrome using minimally invasive long-term interim CAD-CAM restorations. *J Prosthet Dent.* avr 2017;117(4):453-8.

Doray B, Badila-Timbolschi D, Schaefer E, Fattori D, Monga B, Dott B, et al. [Epidemiology of orofacial clefts (1995-2006) in France (Congenital Malformations of Alsace Registry)]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* oct 2012;19(10):1021-9.

Abadie V, Hamiaux P, Ragot S, Legendre M, Malecot G, Burtin A, et al. Should autism spectrum disorder be considered part of CHARGE syndrome? A cross-sectional study of 46 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 3 juin 2020;15(1):136.

Bernstein V, Denno LS. Repetitive behaviors in CHARGE syndrome: differential diagnosis and treatment options. *Am J Med Genet A.* 15 mars 2005;133A(3):232-9.

Haibach-Beach P, Perreault M, Foster E, Lieberman L. Gross motor skill performance in children with and without CHARGE syndrome: Research to practice. *Res Dev Disabil.* août 2019;91:103423.

Hartshorne TS, Nicholas J, Grialou TL, Russ JM. Executive function in CHARGE syndrome. *Child Neuropsychol J Norm Abnorm Dev Child Adolesc.* juill 2007;13(4):333-44.

Hartshorne TS, Heussler HS, Dailor AN, Williams GL, Papadopoulos D, Brandt KK. Sleep disturbances in CHARGE syndrome: types and relationships with behavior and caregiver well-being. *Dev Med Child Neurol.* févr 2009;51(2):143-50.

- Thelin JW, Fussner JC. Factors related to the development of communication in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A*. 15 mars 2005;133A(3):282-90.
- Vesseur A, Langereis M, Free R, Snik A, van Ravenswaaij-Arts C, Mylanus E. Influence of hearing loss and cognitive abilities on language development in CHARGE Syndrome. *Am J Med Genet A*. août 2016;170(8):2022-30.
- Raqbi F, Le Bihan C, Morisseau-Durand MP, Dureau P, Lyonnet S, Abadie V. Early prognostic factors for intellectual outcome in CHARGE syndrome. *Dev Med Child Neurol*. juill 2003;45(7):483-8.
- Lasserre E, Vaivre-Douret L, Abadie V. Psychomotor and cognitive impairments of children with CHARGE syndrome: common and variable features. *Child Neuropsychol J Norm Abnorm Dev Child Adolesc*. sept 2013;19(5):449-65.
- Salem-Hartshorne N, Jacob S. Adaptive behavior in children with CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A*. 15 mars 2005;133A(3):262-7.
- Souriau J, Gimenes M, Blouin C, Benbrik I, Benbrik E, Churakowskyi A, et al. CHARGE syndrome: developmental and behavioral data. *Am J Med Genet A*. 15 mars 2005;133A(3):278-81.
- Hartshorne TS, Stratton KK, Brown D, Madhavan-Brown S, Schmittl MC. Behavior in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. déc 2017;175(4):431-8.
- Slavin LJ, Hartshorne TS. The development of an educational checklist for individuals with CHARGE syndrome. *Int J Dev Disabil*. 30 juill 2019;0(0):1-7.
- Olliac B, Crespin G, Laznik M-C, Cherif Idrissi El Ganouni O, Sarradet J-L, Bauby C, et al. Infant and dyadic assessment in early community-based screening for autism spectrum disorder with the PREAUT grid. *PloS One*. 2017;12(12):e0188831.
- Ouss L, Saint-Georges C, Robel L, Bodeau N, Laznik M-C, Crespin GC, et al. Infant's engagement and emotion as predictors of autism or intellectual disability in West syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. mars 2014;23(3):143-9.
- Hsu P, Ma A, Barnes EH, Wilson M, Hoefsloot LH, Rinne T, et al. The Immune Phenotype of Patients with CHARGE Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. févr 2016;4(1):96-103.e2.
- Wong MTY, Lambeck AJA, van der Burg M, la Bastide-van Gemert S, Hogendorf LA, van Ravenswaaij-Arts CMA, et al. Immune Dysfunction in Children with CHARGE Syndrome: A Cross-Sectional Study. *PloS One*. 2015;10(11):e0142350.
- Martire B, Panza R, Pillon M, Delvecchio M. CHARGE syndrome and common variable immunodeficiency: A case report and review of literature. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. août 2016;27(5):546-50.
- Chopra C, Baretto R, Duddridge M, Browning MJ. T-cell immunodeficiency in CHARGE syndrome. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. févr 2009;98(2):408-10.
- Mehr S, Hsu P, Campbell D. Immunodeficiency in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. déc 2017;175(4):516-23.
- Doyle C, Blake K. Scoliosis in CHARGE: a prospective survey and two case reports. *Am J Med Genet A*. 15 mars 2005;133A(3):340-3.
- Brock KE, Mathiason MA, Rooney BL, Williams MS. Quantitative analysis of limb anomalies in CHARGE syndrome: correlation with diagnosis and characteristic CHARGE anomalies. *Am J Med Genet A*. 15 nov 2003;123A(1):111-21.

Hartshorne N, Hudson A, MacCuspie J, Kennert B, Nacarato T, Hartshorne T, et al. Quality of life in adolescents and adults with CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A*. août 2016;170(8):2012-21.

Blake KD, Salem-Hartshorne N, Daoud MA, Gradstein J. Adolescent and adult issues in CHARGE syndrome. *Clin Pediatr (Phila)*. mars 2005;44(2):151-9.

Legendre M. Le syndrome CHARGE : étude clinique et moléculaire. *Sante Publique (Bucur)*. 2016;230.