

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de Rubinstein-Taybi

Texte du PNDS

**Centre de référence “Anomalies du développement et
Syndromes Malformatifs”, CHU de Bordeaux,
CLAD Sud-Ouest**

Juin 2017

Sommaire

Liste des abréviations	3
Synthèse à destination du médecin traitant	4
Texte du PNDS	5
1 Introduction.....	5
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	5
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	5
3.1 Objectifs	5
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	5
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	6
3.3.1 Diagnostic clinique	6
3.3.2 Signes associés	7
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	8
3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic	8
3.6 Annonce du diagnostic et information du patient	9
3.7 Conseil génétique	9
4 Prise en charge thérapeutique.....	9
4.1 Objectifs	9
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	9
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	10
4.4 Recours aux associations de patients	11
5 Suivi.....	12
5.1 Objectifs	12
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	12
5.3 Rythme et contenu des consultations	12
5.4 Examens complémentaires	13
5.5 Diagnostic prénatal	13
5.6 Conseil génétique au patient	13
Annexe 1. Liste des participants	14
Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients	15
Annexe 3. Signes cliniques évocateurs	17
Références bibliographiques	19

Liste des abréviations

CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CREBBP	CREB-binding protein (cAMP-Response Element-Binding Protein)
EP300	E1A binding protein p300
CLAD	Centre Labellisé Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs
FeCLAD	Fédération des Centres Labellisés Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs
HAS	Haute Autorité de Santé
LAP	Liste d'actes et de prestations
PNDP	Protocole National de Diagnostic et de Soins
SESSAD	Service d'Education Spécialisée et de Soins à Domicile
SRT	Syndrome de Rubinstein-Taybi

Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) est une maladie génétique très rare de transmission autosomique dominante dont l'incidence à la naissance est estimée à 1/125000. Une mutation du gène *CREBBP* ou du gène *EP300*, retrouvée dans environ 60% des cas, est responsable de ce syndrome.

Le diagnostic de SRT peut être évoqué chez un patient devant l'association de différents signes :

- une dysmorphie faciale caractéristique
- des anomalies des extrémités avec notamment un pouce très évocateur massif, spatulé avec une dernière phalange souvent déviée en dehors, un hallux large
- des anomalies dentaires : la présence d'une cuspide surnuméraire en particulier sur les incisives centrales supérieures définitives étant quasi pathognomonique
- un retard de croissance portant sur le poids, la taille et le périmètre crânien ainsi que des difficultés alimentaires (troubles de la déglutition)
- un déficit intellectuel constant mais variable, allant de modéré à sévère.

Différentes malformations ou complications peuvent être associées à ce syndrome (malformation cardiaque, anomalies ophtalmologiques, anomalies génito-urinaires, anomalies cutanées, risque tumoral, etc...) et devront être recherchées par des examens complémentaires adaptés.

La prise en charge du patient se veut globale reposant sur une coopération pluridisciplinaire, entre généticien (coordonnateur), médecin traitant, médecins spécialistes selon les malformations associées, centre de prise en charge adapté (CAMSP, SESSAD, IME...) et paramédicaux (psychologue, orthophoniste, psychomotricien...).

Les rôles du médecin généraliste sont :

1. d'assurer la confirmation diagnostique par un centre de référence ou de compétence ;
2. de veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe habilitée ;
3. d'assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes.

Pour se procurer des informations complémentaires, il est possible de consulter les sites orphanet (<http://www.orpha.net>), genereviews (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1526/>) ou le site de l'association de patients (www.afsrt.com) via internet.

Texte du PNDS

1 Introduction

En 1963, Rubinstein et Taybi rapportaient l'observation de sept enfants atteints d'un syndrome associant un retard mental et un aspect caractéristique de la face et des extrémités. Le syndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) est une cause maintenant bien connue de retard mental avec plus de 600 cas rapportés dans la littérature. Le SRT ou « syndrome des pouces et des gros orteils trop larges » est très rare, son incidence étant estimée à 1/125 000 nouveau-nés vivants.

Le phénotype classique associe des anomalies congénitales (microcéphalie, faciès caractéristique, pouces et hallux larges, retard de croissance), un déficit intellectuel et des particularités comportementales.

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 pour les professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint du SRT.

Ce PNDS et la liste des actes et prestations (LAP) qui lui est adjointe peuvent servir de référence au médecin traitant (Médecin traitant : médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS a pour but d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, 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. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint du SRT, et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<http://www.anddi-rares.org/nos-actions/soigner/guides-procedures-protocoles.html>).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Evoquer le diagnostic de SRT ;
- Confirmer le diagnostic ;
- Identifier les malformations associées ;
- Informer sur la pathologie, la prise en charge, le conseil génétique.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic, ou tout au moins la présence d'une anomalie du développement d'origine génétique, va le plus souvent être évoqué par le pédiatre de la maternité. L'enfant est ensuite référé auprès d'un généticien clinicien, qui va confirmer ou infirmer cliniquement le diagnostic de SRT. Mais le diagnostic peut aussi être plus tardif, notamment dans les formes modérées de la pathologie.

Le diagnostic, l'évaluation initiale comme la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par le généticien, et font intervenir selon les malformations associées des médecins de plusieurs disciplines : néonatalogiste, cardiopédiatre, neuropédiatre, orthopédiste, kinésithérapeute, chirurgien-dentiste, biologiste moléculaire, endocrinologue, néphrologue, gastro-entérologue, ORL...

Les patients atteints de SRT présentant par ailleurs un retard global des acquisitions, différents professionnels interviendront pour favoriser ces apprentissages : infirmier(ère)/puéricultrice, psychomotricien(ne), orthophoniste, psychologue, éducateur spécialisé...

Ces professionnels travaillent conjointement avec le pédiatre ou le médecin traitant pour une prise en charge globale du patient.

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

3.3.1 Diagnostic clinique

Le diagnostic de SRT est avant tout clinique.

Il va être évoqué devant la présence de différents signes physiques :

- **Une dysmorphie faciale** : le phénotype facial est évolutif. Chez le nouveau-né on peut remarquer un hémangiome capillaire, une orientation le plus souvent en haut et en dehors des fentes palpébrales, une dépression de la racine du nez et une microrétrognathie. Plus tardivement, la dysmorphie devient plus caractéristique, avec des replis épicanthiques, un ptosis, un strabisme, une voûte palatine très ogivale, et des oreilles bas implantées en rotation postérieure ; le sourire est grimaçant. Le critère dysmorphique le plus caractéristique est l'aspect prononcé du nez dont la racine est protuse, avec un septum long et saillant en dessous du niveau des ailes du nez et une columelle courte (cf. Annexe 3, photo 1).
- **Des anomalies des extrémités** : les mains et pieds sont courts, les doigts et les orteils sont spatulés ; le pouce est très évocateur : massif, spatulé avec une dernière phalange souvent déviée en dehors. Le gros orteil est également large. On retrouve parfois une duplication du premier rayon (cf. Annexe 3, photo 2).
- **Des anomalies dentaires** : la présence d'une cuspidé surnuméraire en particulier sur les incisives centrales supérieures définitives (cuspidés « en talon ») est quasi pathognomonique (annexe 3, photo 3) ; on peut également retrouver des incisives supérieures définitives « pré-conoïdes » avec perte du bombé mésio-distal, et parfois une bifidité de certaines incisives temporaires ; l'encombrement dentaire en denture définitive est fréquent.
- **Un retard de croissance** : ce retard - portant sur le poids, la taille, et le périmètre crânien - est le plus souvent post-natal. Le retard statural reste en général modéré (entre -2 et -3 ds). La taille moyenne à l'âge adulte est de 151 cm pour les femmes et de 162.6 cm pour les hommes. Des difficultés alimentaires (troubles de la déglutition) sont courantes (71 à 80 %) chez les enfants atteints de srt. Des troubles du métabolisme glucidique ont été rapportés (nésidioblastose, diabète) et le risque d'hypoglycémies doit être systématiquement prévenu chez le nouveau-né atteint de srt. Cependant, dès l'enfance ou à l'adolescence, ces patients peuvent développer une obésité.

La déficience intellectuelle est constante mais variable, allant de modérée à sévère (QI moyen autour de 50, allant de 24 à 80). Le retard des acquisitions prédomine souvent sur le langage, avec des capacités d'expression plus faibles que celles de la compréhension. Les enfants

possèdent une relativement bonne appétence à la communication, des praxies bucco-faciales satisfaisantes, une compréhension en situation et des capacités d'imitation correctes. Les enfants avec SRT sont souvent décrits comme ayant une personnalité sympathique et joviale. Il peut s'y associer une hyperactivité, une labilité émotionnelle, des troubles de l'attention, des stéréotypies et une maladresse visuo-spatiale et visuomotrice. Des troubles du comportement peuvent intervenir dans l'évolution, notamment à l'âge adulte (changements brutaux d'humeur...).

3.3.2 Signes associés

Différentes malformations ou complications ont été décrites :

- **Malformations cardiaques** : un tiers des patients présentent une malformation cardiaque ; les anomalies les plus fréquemment rencontrées sont : communication inter-auriculaire, communication inter-ventriculaire, persistance du canal artériel, coarctation de l'aorte, sténose pulmonaire et bicuspidie de la valve aortique.
- **Anomalies ophtalmologiques** : elles concernent 80 % des enfants atteints de SRT et peuvent correspondre à un strabisme, une anomalie de la réfraction, un ptosis, un colobome ou plus rarement une cataracte, des opacités cornéennes, une anomalie de la chambre antérieure de l'œil ou une hypoplasie du nerf optique. Enfin, le risque de conjonctivites à répétition lié à une obstruction des canaux lacrymaux est estimé entre 38 et 47 %, ce qui peut nécessiter une approche chirurgicale en cas d'échec du traitement médical.
- **Anomalies génito-urinaires** : 52 % des patients sont concernés ; il s'agit essentiellement d'hydronéphrose, duplication de l'arbre urinaire et reflux vésico-urétéral. Une cryptorchidie uni- ou bilatérale est très fréquente chez le garçon. Chez les adolescents avec SRT, le développement génital est habituellement normal. L'âge moyen de la puberté est de 12,2 ans et l'âge moyen de la ménarche est à 13,6 ans.
- **Anomalies cutanées** : les angiomes capillaires et l'hypertrichose font partie du phénotype. Les patients atteints de SRT ont un risque plus important de développer des cicatrices chéloïdes, notamment à l'adolescence ou à l'âge adulte. Les chéloïdes peuvent survenir spontanément ou après une plaie cutanée ou une intervention chirurgicale. Il existe également un risque accru de pilomatricomes chez les patients.
- **Anomalies neurologiques** : il s'agit principalement d'épilepsie (convulsions dans 28 % des cas, EEG anormal dans 57-66 % des cas). L'agénésie du corps calleux a été décrite, de même que le rétrécissement du cône terminal de la moelle épinière.
- **Surdité** : 24 % des enfants présentent une surdité modérée.
- **Troubles digestifs** : les difficultés d'alimentation et le reflux gastro-oesophagien (RGO) sont fréquents chez les jeunes enfants atteints de SRT. Il a rarement été décrit une dysphagie associée, parfois reliée à une anomalie anatomique, comme une palmure sous-glottique. La constipation est également fréquente.
- **Troubles du sommeil** : les enfants avec SRT peuvent souffrir d'obstruction des voies aériennes supérieures durant le sommeil, pouvant être responsable d'apnées.
- **Problèmes orthopédiques** : mis à part les problèmes fonctionnels liés à la déviation et/ou la bifidité des premiers rayons, les problèmes orthopédiques sont assez rares. Une surveillance orthopédique doit dépister le risque de luxation congénitale de hanches

(1,4 %), d'instabilité fémoro-patellaire (3,4 %) ou de luxation de la tête radiale. Le risque de scoliose doit être régulièrement évalué. Il s'associe volontiers à une cyphose dorsale et une hyperlordose lombaire. Une IRM médullaire est parfois considérée en raison du risque de rétrécissement du cône terminal de la moelle épinière.

- **Risque tumoral** : il existe un risque tumoral un peu plus élevé que celui de la population générale. Différents types de tumeurs ont été décrits : malignes (les plus fréquentes sont les tumeurs cérébrales - médulloblastome, gliome, neuroblastome, méningiome-, les leucémies aiguës lymphoblastiques ou myéloblastiques et les lymphomes) ou bénignes (pilomatricome...). Quelques rares cas associent un déficit immunitaire mixte, ce qui peut prédisposer à des infections récurrentes.
- **Risque anesthésique** : les enfants avec SRT ont plus de risques anesthésiques en raison des anomalies squelettiques, du risque de malformation cardiaque associée et d'un larynx souvent relativement étroit. Quelques rares observations d'arythmie cardiaque suite à l'utilisation de médicaments cardioactifs (atropine, succinylcholine, néostigmine) ont été rapportées.

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

Le diagnostic est confirmé par la génétique moléculaire : analyse moléculaire des gènes *CREBBP* et *EP300*. Des anomalies sont retrouvées dans l'un de ces 2 gènes dans au moins 60 % des cas (10-20 % de délétions du gène *CREBBP* ; et 30 à 50 % de mutations ponctuelles ; et environ 3 % de mutations dans le gène *EP300*).

3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic

Un bilan initial est effectué pour rechercher les malformations associées au syndrome afin de guider la prise en charge. Ce bilan peut être variable en fonction de l'âge de diagnostic.

Ce bilan comprend :

- Une échocardiographie avec électrocardiogramme
- Une échographie rénale
- Un examen ophtalmologique complet incluant examen à la lampe à fente et fond d'œil
- Un audiogramme
- Une consultation spécialisée en orthopédie afin de prendre en charge précocement une anomalie des pouces et/ou orteils qui pourrait entraîner une gêne fonctionnelle
- Un bilan glucidique (glycémie, HbA1c) (cf. hypoglycémie chez le nouveau-né ; diabète, nésioblastose chez le plus grand).

L'examen clinique recherchera également des signes évocateurs de :

- Reflux gastro-oesophagien : programmation d'un transit oeso-gastro-duodéal (TOGD) ou d'une PHmétrie si besoin
- Cryptorchidie : programmation d'une consultation en chirurgie si besoin
- Canal médullaire étroit : programmation d'une IRM médullaire si doute
- Constipation sévère.

Selon l'âge et les données de l'examen clinique :

- Consultation avec un chirurgien-dentiste
- Consultation avec une diététicienne
- Evaluation en endocrinologie pour un éventuel traitement par hormone de croissance
- Bilan sanguin (cf hémopathie...)

- Bilans psychologique et orthophonique
- Consultation en gynécologie pour les patients après la puberté.

3.6 Annonce du diagnostic et information du patient

Elle doit faire l'objet d'une consultation dédiée, par le médecin généticien qui a évoqué cliniquement le diagnostic ou le prescripteur de l'analyse moléculaire qui a permis de confirmer le diagnostic. La présence d'un(e) psychologue est vivement recommandée.

Cette annonce explique aux parents les principales caractéristiques du syndrome, les possibilités de prise en charge et de suivi. Sont également abordés le mode de transmission, et le conseil génétique (cf. chapitre 3.7). Il est recommandé que celui-ci soit repris ultérieurement de façon plus détaillée, sans la présence de l'enfant. Les coordonnées d'une association de patients et d'usagers sont communiquées aux parents (cf. chapitre 4.4).

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

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

3.7 Conseil génétique

Le risque de transmettre l'affection est de 50 % pour la descendance d'un sujet atteint.

Le conseil génétique est rassurant pour une famille avec un enfant atteint, avec un risque de récurrence faible pour une prochaine grossesse (avoisinant 1 %, en raison du risque de mosaïcisme germinale).

Un remaniement chromosomique équilibré parental peut être éliminé en étudiant le caryotype des deux parents quand il a été mis en évidence une microdélétion chez l'enfant.

En raison du risque de mosaïque germinale, un diagnostic prénatal peut être réalisé à la demande du couple si l'anomalie à l'origine du SRT chez l'enfant a été caractérisée. En l'absence de diagnostic prénatal, une étude échographique de la morphologie fœtale par un référent peut être un élément rassurant pour les parents.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Dépister et prendre en charge les complications médicales (cardiaque, rénale, orthopédique, endocrinienne...)
- Assurer une prise en charge précoce spécialisée (psychomotricité, orthophonie, psychologue), afin de garantir la meilleure évolution de l'enfant dans son développement psycho-moteur
- Assurer une prise en charge globale du patient et de sa famille

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge globale de la maladie du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par l'un des médecins du centre de référence.

La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital qui travaillent conjointement avec le médecin traitant ou le pédiatre (cf. § 3.2).

Une coordination avec l'éducation spécialisée et la reconnaissance du handicap est nécessaire selon l'évolution de l'enfant.

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique¹ et autre)

► Traitements pharmacologiques

En règle générale, il n'y a pas de traitement spécifique pour les complications de la maladie, la prise en charge étant superposable à celle proposée en population générale pour :

- **Le traitement du retard de croissance** : traitement hormonal à envisager avec un endocrino-pédiatre pour les mêmes indications que celles de la population générale;
- **Le traitement des complications ophtalmologiques** : identique à celui des personnes atteintes de glaucome ou autre problème oculaire ;
- **Le traitement d'éventuelles convulsions** : identique à celui de la population générale.
- **Le traitement du RGO** : identique à celui de la population générale.

► Autres traitements et prestations

➤ Traitements préventifs

- Antibioprophylaxie pour les rares cas de reflux vésico-urétéral
- Antibioprophylaxie en cas de procédure chirurgicale chez les patients porteurs de malformation cardiaque
- Traitement orthodontique en cas de malocclusion dentaire ou chevauchement dentaire
- Traitement précoce en cas d'hypertension artérielle pour éviter les complications cardiovasculaires et limiter la dégradation de la fonction rénale

➤ Prises en charge chirurgicales

- En cas de duplications des premiers rayons, afin de prévenir les complications fonctionnelles et la difficulté à se chausser ;
- En cas d'ongle incarné ;
- En cas de malformation rénale ;
- En cas de cryptorchidie (un traitement par gonadotrophines chorioniques peut être essayé au préalable) ;
- En cas de malformation cardiaque ;
- En cas de malocclusion dentaire ou chevauchement dentaire réfractaire au traitement orthodontique ;
- En cas d'otites moyennes chroniques.

➤ Diététique

Dans leur évolution, les enfants avec SRT ont volontiers tendance à la surcharge pondérale, notamment à partir de la deuxième décennie. Des consignes hygiéno-diététiques sont données

précocement aux parents et l'intervention d'une diététicienne est habituelle chez les grands enfants pour une alimentation adaptée et une limitation des apports.

➤ Appareillage auditif

Objectifs : amélioration de l'audition en cas d'évolution avec hypoacousie.

➤ Psychomotricité

Objectifs : renforcer le tonus musculaire, faciliter les acquisitions motrices du jeune enfant, prendre en charge les troubles de la coordination.

➤ Orthophonie

Un suivi orthophonique doit être mis en place précocément (dès l'annonce du diagnostic). L'orthophoniste assure une prise en charge de la communication, du langage et de l'oralité, et propose un accompagnement parental autour de ces axes.

Une évaluation complète et régulière de la sphère oro-faciale, des fonctions de déglutition, de communication verbale et non verbale permet de déterminer les objectifs de la rééducation et les outils adaptés à l'enfant. Les systèmes de communication augmentatifs, basés sur l'utilisation de signes et/ou de pictogrammes, offrent une aide visuelle intéressante pour l'enfant porteur du SRT.

➤ Aides éducationnelles

Celles-ci doivent être réfléchies avec un projet pédagogique. L'enfant sera le plus souvent pris en charge en milieu spécialisé en raison de troubles de l'apprentissage. L'évolution scolaire et la prise en charge éducative seront adaptées aux capacités de l'enfant.

➤ Appareillage en cas d'apnées du sommeil

Objectifs : amélioration de la qualité du sommeil et baisse des risques de complications associées.

➤ Psychologique

Un accompagnement psychologique est utile dans un premier temps pour dépister d'éventuels troubles du comportement et pour réaliser une prise en charge en fonction de la symptomatologie présentée (trouble anxieux, trouble de l'humeur, dépression, comportement obsessionnel-compulsif et manifestations psychosomatiques). Selon la symptomatologie, un suivi psychiatrique peut être nécessaire. Cet accompagnement pourra ensuite permettre au patient plus âgé d'apprendre à vivre avec une maladie progressive pouvant aboutir à des handicaps sévères et d'optimiser l'insertion socioprofessionnelle. Cette proposition de suivi psychologique pourra être étendue aux parents et/ou la fratrie, lors de l'annonce diagnostique comme lors de l'évolution de la maladie.

4.4 Recours aux associations de patients

Les associations de patients et d'usagers, comme l'Association Française du Syndrome de Rubinstein-Taybi (AFSRT) , peuvent accompagner les parents dans l'acceptation du diagnostic, dans l'organisation des soins...

5 Suivi

5.1 Objectifs

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

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi sera le plus souvent coordonné par le généticien. L'enfant sera également suivi de façon régulière par un pédiatre ou le médecin traitant, informés des possibles complications intercurrentes.

Selon les malformations associées, pourront intervenir un cardiologue, un orthopédiste, un kinésithérapeute, un neurologue, un néphrologue, un gastro-entérologue, un ORL, etc.

Les patients atteints de SRT présentant par ailleurs un retard global des acquisitions, différents professionnels interviendront pour favoriser ses apprentissages : psychomotricien(ne), orthophoniste, éducateur spécialisé, etc.

Par ailleurs, l'enfant sera en général aussi pris en charge par des centres de soins adaptés à ses difficultés globales (CAMSP, SESSAD, ...). Le généticien restera disponible comme interlocuteur privilégié du personnel de ces centres afin d'optimiser la prise en charge apportée à l'enfant.

5.3 Rythme et contenu des consultations

Ce suivi va rechercher les complications intercurrentes possibles.

De façon annuelle, seront effectués :

- Un examen ophtalmologique avec examen à la lampe à fente et fond d'œil
- Contrôle de la pression artérielle
- Un bilan dentaire

D'autres examens seront réalisés en fonction des données de l'examen clinique et de l'interrogatoire :

- EEG si éléments évocateurs d'épilepsie
- Bilan ORL et audiogramme si épisodes avérés ou suspectés d'otites
- IRM médullaire si signes évocateurs de canal médullaire étroit
- Polysomnographie si éléments évocateurs d'apnées du sommeil
- Bilan avec une diététicienne si prise de poids excessive
- Bilan endocrinien dépistant les complications de l'obésité
- Bilan adapté si signes évocateurs de tumeurs (bilan sanguin, imagerie ...)

Les bilans en psychologie et orthophonie seront réalisés à une fréquence dépendant de l'âge de l'enfant et des demandes d'orientation.

La pratique d'activités physiques est recommandée dans le but de prévenir la prise de poids et de favoriser les échanges sociaux. Le choix de l'activité sera fonction des capacités physiques

(cardiopathie, problèmes orthopédiques...). Par ailleurs, toute autre forme d'intégration en collectivité est importante à favoriser (crèche, milieu scolaire, centre aéré...).

5.4 Examens complémentaires

- Examen ophtalmologique annuel;
- En cas d'atteinte rénale : ionogramme sanguin, évaluation de la fonction rénale (urée, créatinine), ionogramme urinaire avec glycosurie, protéinurie, osmolarité, recherche d'hématurie : 1 fois par an ;
- En cas de cardiopathie congénitale : échographie cardiaque et ecg tous les ans ;
- En cas d'hta : surveillance cardiologique annuelle ;
- Enregistrement polysomnographique nocturne en cas de manifestations cliniques en faveur d'un syndrome d'apnées du sommeil ;
- Autres examens en fonction de la symptomatologie clinique ou en fonction des malformations identifiées lors de l'évaluation initiale (cf. « Liste des actes »).

5.5 Diagnostic prénatal

Le risque de récurrence pour un couple après la naissance d'un premier enfant atteint peut être estimé à moins de 1%, il est dépendant du risque de mosaïque germinale chez un des deux parents.

Dans ce cadre et si la mutation génétique a été caractérisée au préalable, un diagnostic prénatal moléculaire à la recherche de la mutation familiale peut être réalisé à la demande du couple par amniocentèse ou choriocentèse.

5.6 Conseil génétique au patient

Un patient est à risque de 50% de transmettre la pathologie à sa descendance. Un conseil génétique peut lui être proposé vis-à-vis d'un éventuel diagnostic prénatal.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Naudion, Centre de référence “Anomalies du développement et Syndromes Malformatifs” du CHU de Bordeaux, sous la direction du Pr. Didier Lacombe.

Ont participé à l’élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Sophie Naudion, généticien, Bordeaux
- P^r Didier Lacombe, généticien, Bordeaux

Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr. Alain Verloes, Génétique médicale, CHU R. Debré, Paris
- Pr. Sylvie Odent, Génétique médicale, CHU Rennes
- Pr. Laurence Olivier-Faivre, Génétique médicale, CHU Dijon
- Pr. Nicole Philip, Génétique médicale, CHU Marseille
- Pr. Patrick Edery, Génétique médicale, CHU Lyon
- Pr. Sylvie Manouvrier-Hanu, Génétique médicale, CHRU Lille
- Pr. David Geneviève, Génétique médicale, CHU Montpellier
- Pr. Cyril Goizet, Génétique adulte, CHU Bordeaux
- Mme MF Rousset, Association L’Olivier (syndrome de Rubinstein-Taybi)
- Pr. Pascal Barat, Endocrinologie pédiatrique, CHU Bordeaux
- Dr. Caroline Espil-Taris, Neuro-pédiatrie, CHU Bordeaux
- Pr. JB Thambo, Cardio-pédiatrie, CHU Bordeaux
- Dr. Patricia Fergelot, Génétique moléculaire, CHU Bordeaux
- Dr. Didier Griffiths, Odontologie, CHU Bordeaux
- Mme Eva Toussaint, Psychologue, CHU Bordeaux
- Mme Emmanuelle Taupiac, Psychologue, CHU Bordeaux
- Mme Sonia Fraisse, Orthophoniste, CHU Bordeaux
- Mme Stéphanie Maleyre, Puéricultrice, CHU Bordeaux
- Mme Cécile Zordan, Conseillère en génétique, CHU Bordeaux
- Dr. Serge Ryndzunski, Médecin généraliste

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

Centres de référence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs :

Site de la fédération des centres de référence « anomalies du développement et syndromes malformatifs » : <http://www.feclad.org>

Région Ile de France (Coordonateur Pr VERLOES):

Département de Génétique, CHU Robert DEBRE,
37 bd SERURIER, 75019 PARIS
Tel : 01 40 03 53 42

Région Sud-Ouest (Coordonateur Pr LACOMBE):

CHU de Bordeaux, Service de Génétique Médicale, Groupe hospitalier Pellegrin,
Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex
Tel : 05 57 82 03 63 / 05 56 79 59 52

Région Nord de France (Coordonateur Pr MANOUVRIER): Hôpital J. de Flandre,

Rue Pierre Decoux, 59037 Lille Cedex France
Tel : 03 20 44 49 11
Centre associé : CHU Amiens

Région Ouest (Coordonateur Pr ODENT):

CHU de RENNES -Hôpital Sud
16, boulevard de Bulgarie- BP 90347 -35203 Rennes Cedex 2
Tel : 02 99 26 67 44
Centres associés : CHU Nantes, Poitiers, Tours, Angers, Brest, Le Mans, Vannes

Région Sud-PACA (Coordonateur Pr PHILIP):

Département de Génétique Médicale - CHU de Marseille - Hôpital de la Timone
264 rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE cedex 05
Tel : 04 91 38 67 49
Centre associé : CHU Nice

Région Sud-Languedoc Roussillon (Coordonateur Pr GENEVIEVE):

Hôpital Arnaud de Villeneuve -Service de Génétique Médicale
371 avenue du Doyen Gaston Giraud -34295 MONTPELLIER CEDEX 5
Tel : 04 67 33 65 64

Région Est (Coordonateur Pr OLIVIER-FAIVRE):

Centre de Génétique -Hôpital d'enfants
10 Boulevard Mal de Lattre de Tassigny -BP 77908 -21079 DIJON CEDEX
Tel : 03 80 29 53 13
Centres associés : CHU Nancy, Strasbourg, Reims

Région AURA (Auvergne-Rhône-Alpes). (Coordonateurs : Pr EDERY et Dr FRANCANNET):

CHU de LYON - Groupement Hospitalier Est (GHE) - Hôpital Femme Mère Enfant (HFME)

59 boulevard Pinel – 69 677 BRON

Tel : 04 27 85 55 73 / 04 27 85 51 41

CHU de Clermont-Ferrand - Hôtel Dieu

Boulevard Léon Malfreyt - 63058 CLERMONT FERRAND cedex 1

Tel : 04 73 75 06 54

Centres associés : CHU Grenoble, Saint Etienne

Association de patients :

Association Française du Syndrome de RUBINSTEIN-TAYBI (AFSRT T – L'OLIVIER)

18 rue guerrière

14000 Caen

Tel: 07 81 54 50 00

e-mail : afsrt@wanadoo.fr

Annexe 3. Signes cliniques évocateurs

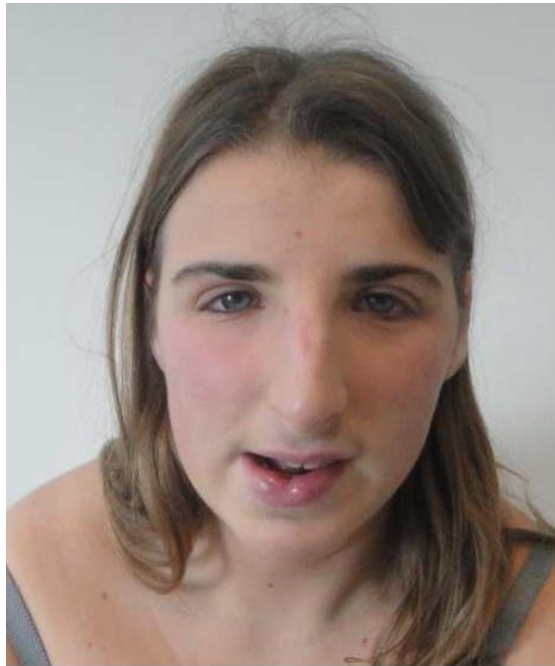


Photo 1 : Visage d'un enfant. Noter l'orientation en bas et en dehors des fentes palpébrales, la columelle basse. *Consentement éclairé et signé pour l'autorisation de diffusion de la photographie.*



Photo 2: Aspect des mains d'un enfant porteur d'un syndrome de Rubinstein-Taybi à l'âge de 6 ans. Noter les pouces larges en déviation angulaire radiale.



Photo 3 : Cuspides surnuméraires sur les incisives centrales supérieures

Références bibliographiques

- Rubinstein JH, Taybi H. Broad thumbs and toes and facial abnormalities : a possible mental retardation syndrome. *Am J Dis Child* 1963, 105 : 588-608.
- Lacombe D. Le syndrome de Rubinstein-Taybi. *Arch Pédiatr* 1994, 1 : 681-683.
- Allanson JE1. Rubinstein-Taybi syndrome: the changing face. *Am J Med Genet Suppl.* 1990;6:38-41.
- Bloch-Zupan A, Stachtou J, Emmanouil D, Arveiler B, Griffiths D, Lacombe D. Oro-dental features as useful diagnostic tool in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2007, 143A: 570-3.
- Tirali RE1, Sar C2, Cehreli SB3. Oro-facio-dental findings of rubinstein-taybi syndrome as a useful diagnostic feature. *J Clin Diagn Res.* 2014 Jan;8(1):276-8. doi: 10.7860/JCDR/2014/6710.3929. Epub 2014 Jan 12.
- Stevens C, Hennekam R, Blackburn B. Growth in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet Suppl* 1990, 6 : 51-55.
- Beets L, Rodríguez-Fonseca C, Hennekam RC. Growth charts for individuals with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014 Sep;164A(9):2300-9.
- Marzuillo P1, Grandone A, Coppola R, Cozzolino D, Festa A, Messa F, Luongo C, Del Giudice EM, Perrone L. Novel cAMP binding protein-BP (CREBBP) mutation in a girl with Rubinstein-Taybi syndrome, GH deficiency, Arnold Chiari malformation and pituitary hypoplasia. *BMC Med Genet.* 2013 Feb 23;14:28. doi: 10.1186/1471-2350-14-28.
- Tornese, G., Marzuillo, P., Pellegrin, M. C., Germani, C., Faleschini, E., Zennaro, F., Grandone, A., Miraglia del Giudice, E., Perrone, L. and Ventura, A. (2015), A case of Rubinstein-Taybi syndrome associated with growth hormone deficiency in childhood. *Clin Endocrinol*, 83: 437–439. doi:10.1111/cen.12748.
- Galéra C1, Taupiac E, Fraise S, Naudion S, Toussaint E, Rooryck-Thambo C, Delrue MA, Arveiler B, Lacombe D, Bouvard MP. Socio-behavioral characteristics of children with Rubinstein-Taybi syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2009 Sep;39(9):1252-60. doi: 10.1007/s10803-009-0733-4. Epub 2009 Apr 7.
- Stevens CA1, Pouncey J, Knowles D. Adults with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2011 Jul;155A(7):1680-4. doi: 10.1002/ajmg.a.34058. Epub 2011 Jun 10.
- Yagihashi T, Kosaki K, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Takahashi T, Sato Y, Kosaki R. Age-dependent change in behavioral feature in Rubinstein-Taybi syndrome. *Congenit Anom (Kyoto).* 2012 Jun;52(2):82-6. doi: 10.1111/j.1741-4520.2012.00356.x.
- Stevens CA, Bhakta MG. Cardiac anomalies in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1995, 59 : 346-348.
- Hanauer D, Argilla M, Wallerstein R. Rubinstein-Taybi syndrome and hypoplastic left heart. *Am J Med Genet.* 2002 Sep 15;112(1):109-11.
- Rohit S Loomba and Gabrielle Geddes. Tricuspid atresia and pulmonary atresia in a child with Rubinstein-Taybi syndrome. *Ann Pediatr Cardiol.* 2015 May-Aug; 8(2): 157–160.
- van Genderen MM, Kinds GF, Riemslag FC, Hennekam RC. Ocular features in Rubinstein-Taybi syndrome: investigation of 24 patients and review of the literature. *Br J Ophthalmol.* 2000 Oct;84(10):1177-84. Review.
- Brei TJ, Burke MJ, Rubinstein JH. Glaucoma and findings stimulating glaucoma in the Rubinstein-Taybi syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1995, 32 : 248-252.
- DaCosta J, Brookes J. Infantile glaucoma in Rubinstein-Taybi syndrome. *Eye (Lond).* 2012 Sep;26(9):1270-1. doi: 10.1038/eye.2012.123. Epub 2012 Jun 22.
- Marabotti A1, Giannecchini G, Cariello A, Cappelli C, Giannecchini I, Bedei A. Stenosis of the lachrymal system in Rubinstein-Taybi syndrome. *Ophthalmologica.* 2002 Jul-Aug;216(4):272-6.
- Wiley S, Swayne S, Rubinstein JH, Lanphear NE, Stevens CA. Rubinstein-Taybi syndrome medical guidelines. *Am J Med Genet* 2003, 119A : 101-110.
- van de Kar AL, Houge G, Shaw AC, de Jong D, van Belzen MJ, Peters DJ, Hennekam RC. Keloids in Rubinstein-Taybi syndrome: a clinical study. *Br J Dermatol.* 2014 Sep;171(3):615-21. doi: 10.1111/bjd.13124. Epub 2014 Aug 21. Review.
- Masuno M, Imaizumi K, Ishii T, Kuroki Y, Baba N, Tanaka Y. Pilomatrixomas in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet.* 1998 Apr 28;77(1):81-2. No abstract available.
- Hennekam R, Van Den Boogaard M, Sibbles B, Van Spijker H. 1990a. Rubinstein-Taybi syndrome in The Netherlands. *Am J Med Genet Suppl* 6:17–29

- Rubinstein J. 1990. Broad thumb-hallux (Rubinstein-Taybi) syndrome. 1957–1988. *Am J Med Genet Suppl* 6:3–16.
- Marzuillo P, Grandone A, Luongo C, Cantelmi G, Polito C, del Giudice EM, Perrone L. Brain magnetic resonance in the routine management of Rubinstein-Taybi syndrome (RTS) can prevent life-threatening events and neurological deficits. *Am J Med Genet A*. 2014 Aug;164A(8):2129-32. doi: 10.1002/ajmg.a.36585. Epub 2014 Apr 24. No abstract available.
- Lee JS, Byun CK, Kim H, Lim BC, Hwang H, Choi JE, Hwang YS, Seong MW, Park SS, Kim KJ, Chae JH. Clinical and mutational spectrum in Korean patients with Rubinstein-Taybi syndrome: the spectrum of brain MRI abnormalities. *Brain Dev*. 2015 Apr;37(4):402-8. doi: 10.1016/j.braindev.2014.07.007. Epub 2014 Aug 6.
- Stevens C, Carey J, Blackburn B. 1990a. Rubinstein-Taybi syndrome: A natural history study. *Am J Med Genet Suppl* 6:30–37.
- Hennekam RCM. Rubinstein-Taybi syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE, editors. *Management of genetic syndromes*. 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell;2010. p. 705–15.
- Kurtoglu S, Akcakus M, Gunes T, Cetin N, Topaloglu N. Congenital hypothyroidism associated with Rubinstein-Taybi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003 Mar;16(3):457-9.
- Akın MA, Güneş T, Akın L, Çoban D, Oncu SK, Kiraz A, Kurtoğlu S. Thyroid hypoplasia as a cause of congenital hypothyroidism in monozygotic twins concordant for Rubinstein-Taybi syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(1):32-5. doi: 10.4274/jcrpe.v3i1.07. Epub 2011 Feb 23.
- Choi HS1, Yu JJ, Kim YH, Ko JK, Park IS. Pulmonary hypertension due to obstructive sleep apnea in a child with Rubinstein-Taybi syndrome. *Korean J Pediatr*. 2012 Jun;55(6):212-4. doi: 10.3345/kjp.2012.55.6.212. Epub 2012 Jun 21.
- Stevens CA1. Patellar dislocation in Rubenstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet*. 1997 Oct 17;72(2):188-90.
- Yamamoto T1, Kurosawa K, Masuno M, Okuzumi S, Kondo S, Miyama S, Okamoto N, Aida N, Nishimura G. Congenital anomaly of cervical vertebrae is a major complication of Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005 Jun 1;135(2):130-3.
- Roelfsema JH, Peters DJM. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical and molecular overview. *Expert Rev Mol Med*. 2007;9:1–16. [PubMed: 17942008]
- Naimi DR, Munoz J, Rubinstein J, Hostoffer RW Jr. Rubinstein-Taybi syndrome: an immune deficiency as a cause for recurrent infections. *Allergy Asthma Proc*. 2006 May-Jun;27(3):281-4.
- Scott AR, Proops DW, Kunick TK. Post-circoid web associated with Rubinstein-Taybi syndrome. *J Laryng Otol* 2000, 114 : 637-638.
- Stirt JA. Anesthetic problems in Rubinstein-Taybi syndrome. *Anesth Analg* 1981, 60 : 534-536.
- Taine L, Goizet C, Wen ZQ, Petrij F, Breuning MH, Aymé S, Saura R, Arveiler B, Lacombe D. Submicroscopic deletion of chromosome 16p13.3 in patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1998, 78 : 267-270.
- Petrij F, Giles RH, Dauwerse HG, Saris JJ, Hennekam RCM, Masumo M, Tommerup N, Van Ommen GJB, Goodman RH, Peters DJM, Breuning MH. Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. *Nature* 1995, 376 : 348-35.
- Stef M, Simon D, Mardirossian B, Delrue MA, Burgelin I, Hubert C, Marche M, Bonnet F, Gorry P, Longy M, Lacombe D, Coupry I, Arveiler B. Spectrum of CREBBP gene dosage anomalies in Rubinstein-Taybi syndrome patients. *Eur J Hum Genet* 2007, 15: 843-7.
- Van Belzen M, Bartsch O, Lacombe D, Peters DJ, Hennekam RC. Rubinstein-Taybi syndrome (CREBBP, EP300). *Eur J Hum Genet* 2010, [Epub 2010 July 28].
- Coupry I, Roudaut C, Stef M, Delrue MA, Marche M, Burgelin I, Taine L, Cruaud C, Lacombe D, Arveiler B. Molecular analysis of the CBP gene in 60 patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *J Med Genet* 2002, 39 : 415-421.
- Milani D, Manzoni FM, Pezzani L, Ajmone P, Gervasini C, Menni F, Esposito S. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical features, genetic basis, diagnosis, and management. *Ital J Pediatr*. 2015 Jan 20;41:4. doi: 10.1186/s13052-015-0110-1.
- Stevens CA. Rubinstein-Taybi Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. 2002 Aug 30 [updated 2014 Aug 07].
- Tajir M, Fergelot P, Lancelot G, Elalaoui SC, Arveiler B, Lacombe D, Sefiani A. Germline mosaicism in Rubinstein-Taybi syndrome. *Gene*. 2013 Apr 15;518(2):476-8. doi: 10.1016/j.gene.2012.12.105. Epub 2013 Jan 23.
- Bartsch O, Kress W, Kempf O, Lechno S, Haaf T, Zechner U. Inheritance and variable expression in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010 Sep;152A(9):2254-61. doi: 10.1002/ajmg.a.33598.