

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome Nail-Patella**

Texte du PNDS

**Centre de Référence coordonnateur des Anomalies du  
Développement et Syndromes malformatifs Nord Ouest.  
Coordonnateur : Pr. Sylvie Manouvrier**

**Centre de Référence coordonnateur des Maladies osseuses  
constitutionnelles  
Coordonnateur : Pr. Valérie Cormier-Daire**

**2020**

# Sommaire

<b>1</b>	<b>Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins .....</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>Description du Syndrome <i>Nail-Patella</i>.....</b>	<b>7</b>
<b>4</b>	<b>Bases moléculaires du Syndrome Nail Patella .....</b>	<b>12</b>
<b>5</b>	<b>Diagnostic et évaluation initiale.....</b>	<b>13</b>
5.1	Objectifs	13
5.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	13
5.3	Circonstances de découverte / suspicion du diagnostic	14
5.4	Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel	14
5.5	Annonce du diagnostic et information du patient	15
5.6	Evaluation de la sévérité / Extension de la maladie / Recherche de comorbidités / Evaluation du pronostic	16
5.7	Recherche de contre-indications au traitement	19
5.8	Conseil génétique	19
<b>6</b>	<b>Prise en charge.....</b>	<b>20</b>
6.1	Objectifs	20
6.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	20
6.3	Prise en charge	21
6.3.1	Prise en charge des anomalies unguéales	21
6.3.2	Prise en charge de l'atteinte articulaire	21
6.3.3	Prise en charge rénale	23
6.3.4	Prise en charge ophtalmologique	23
6.3.5	Prise en charge de l'atteinte osseuse	23
6.3.6	Prise en charge des anomalies dentaires	24
6.3.7	Prise en charge de la douleur et des problèmes vasomoteurs	24
6.3.8	Prise en charge psychologique et neurologique	24
6.3.9	Prise en charge des autres signes de NPS	25
6.3.10	Prise en charge de la Grossesse chez une patiente atteinte de NPS	25
6.3.11	Prise en charge sociale	27
6.4	Recours aux associations de patients	27
<b>7</b>	<b>Suivi .....</b>	<b>27</b>
7.1	Objectifs	27
7.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	28
7.3	Rythme et contenu des consultations	28
7.4	Examens complémentaires	29
7.5	Informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence	29
<b>8</b>	<b>Calendrier de prise en charge.....</b>	<b>30</b>
<b>Annexe 1.</b>	<b>Iconographie .....</b>	<b>31</b>
<b>Annexe 2.</b>	<b>Liste des participants.....</b>	<b>32</b>
<b>Annexe 3.</b>	<b>Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients .....</b>	<b>34</b>
<b>Annexe 4 :</b>	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>39</b>

## Liste des abréviations

ACPA	Analyse chromosomique sur Puce à ADN
ADHD	Attention-Deficit Hyperactivity Disorder,
AEEH	Allocation d'Éducation de l'Enfant handicapé
AESH	Accompagnants des Elèves en Situation de Handicap
AINS	Antiinflammatoires non stéroïdiens
ALD	Affection de Longue Durée
AnDDI-Rares	Filière de Santé Maladies Rares dédiée aux anomalies du développement de cause rare avec ou sans déficience intellectuelle
ARA2	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2
CCMR	Centre de Compétence Maladies Rares
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Périnatal
CRMR	Centre de Compétence Maladies Rares
ERHR	Equipe Relais Handicap Rares
FSMR	Filière de Santé Maladies Rares
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
LARM	Lmx1b Auto-Regulatory Modules
LMX1B	LIM HomeoboX transcription factor 1 Beta
OCT	Tomographie en cohérence optique
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
MDPH	Maison Départementale des personnes Handicapées
MPR	Médecine Physique et Réadaptation
NPS	Nail-Patella Syndrome
ORL	Oto-Rhino-Laryngologiste
OSCAR	Filière de Santé Maladies Rares dédiée aux maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
TDAH	Trouble du Déficit attentionnel avec ou sans Hyperactivité
ULIS	Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire

# Synthèse à destination du médecin traitant

## I. Introduction

Le syndrome Nail-Patella (NPS) est une maladie génétique rare, de transmission habituellement autosomique dominante avec variabilité d'expression, caractérisée par une atteinte de la face dorsale des membres (luxation des têtes radiales, ongles dystrophiques, atteinte des rotules/*patellas*), responsable de troubles orthopédiques, parfois associée à une atteinte rénale (glomérulopathie) et/ou oculaire (glaucome à angle ouvert).

Sa prévalence est estimée à 1 pour 50 000 individus et son incidence à la naissance à 1 sur 45 000, mais la maladie peut être sous-diagnostiquée, car elle reste encore trop peu connue.

## II. Caractéristique du syndrome et diagnostic

Le diagnostic de NPS est évoqué chez un patient devant l'association de différents signes :

- **Anomalies des ongles** : elles sont quasi-constantes, observées dans 98 % des cas, et présentes dès la naissance (même si elles sont difficiles à observer à cet âge). Les ongles sont dystrophiques, hypoplasiques ou absents, fins plus volontiers qu'épaissis. Ils peuvent être de coloration anormale et/ou le siège de stries longitudinales. Enfin l'aspect triangulaire de la lunule (qui peut être le seul signe unguéal) est caractéristique. L'atteinte, bilatérale et symétrique, est plus sévère au niveau des membres supérieurs.
- **Anomalies des genoux** : celles-ci sont observées dans environ 75 % des cas et ne sont pas toujours symétriques. Les patellas sont hypoplasiques, de forme anormale voire absentes. Lorsqu'elle est présente, l'hypoplasie associée du muscle vaste medial est responsable de subluxations et/ou luxations récurrentes ou permanentes de la patella. Enfin d'autres anomalies de l'articulation du genou peuvent y être associées (anomalies des condyles fémoraux et de la tubérosité tibiale). L'instabilité du genou, qui en résulte, peut être très invalidante et évoluer vers une impotence fonctionnelle sévère.
- **Anomalies des coudes** : Environ deux tiers des patients présentent des anomalies variables et parfois asymétriques des coudes caractérisées par une limitation de leur mobilité (défaut d'extension et de prono-supination) et la présence d'un *pterygium antecubital*. Radiologiquement, on observe une dysplasie de la tête radiale, qui est luxée postérieurement, une dysplasie de l'épicondyle latéral et du *capitulum* et un épicondyle médial proéminent.
- **La présence de cornes iliaques**, sur la radiographie du bassin est réputée pathognomonique, mais n'est pas constante et ne serait observée que chez deux tiers des patients<sup>60</sup>.

Il est essentiel de faire le diagnostic de NPS en raison du risque de signes associés, dont les complications peuvent être prévenues si elles sont détectées à temps :

- **Atteinte rénale** : selon les études, 20 % à 50 % des patients souffrant de NPS ont une atteinte rénale<sup>27,60</sup>, dont la prévalence augmente avec l'âge. Il s'agit d'une néphropathie glomérulaire responsable de protéinurie, avec ou sans hématurie, pouvant rester asymptomatique ou évoluer vers un syndrome néphrotique voire une insuffisance rénale chronique et terminale. A noter qu'une pathologie rénale *NPS like* a été décrite dans laquelle les patients ne présentent que l'atteinte rénale<sup>6</sup>.
- **Atteinte oculaire** : elle semble plus rare et sa prévalence n'a été que peu étudiée (entre 20 % et 33 % selon les séries). Il peut s'agir d'une hypertonie oculaire isolée ou d'un glaucome à angle ouvert. L'atteinte néonatale est exceptionnelle, mais a été décrite<sup>37</sup>.

- **Autres symptômes**<sup>60, 61</sup> : Les patients atteints de NPS sont en général longilignes et ont une musculature peu développée, parfois associée à un certain degré d'hyper laxité articulaire avec risque de scoliose. Certains souffrent de troubles digestifs (type constipation / côlon irritable). Des anomalies dentaires (fragilité, émail trop fin) ont été notées chez presque un quart des patients. Un syndrome de Raynaud et/ou des troubles vasomoteurs seraient présents chez presque 50 % des patients atteints de NPS<sup>60</sup>, mais peu de patients ont été interrogés à ce sujet. Enfin, certains décrivent des paresthésies, souvent invalidantes, à type de sensations de brûlure, picotements..., notamment au niveau des extrémités, et des anomalies de la sensibilité ont été notées chez les patients examinés sur ce plan<sup>22</sup>.
- **Il n'y a pas de déficience intellectuelle** en cas de NPS, mais certains patients présentent des troubles de l'attention<sup>40</sup>.
- Il faut enfin être attentif **aux douleurs** liées d'une part aux anomalies articulaires et d'autre part à l'expression du gène *LMX1B* au niveau des neurones dopaminergiques.
- Ces douleurs et le handicap, lié à l'atteinte articulaire et aux éventuelles complications, sont associés à un **risque accru de syndrome dépressif**<sup>40</sup>.

Le diagnostic clinico-radiologique de NPS peut être confirmé par l'étude moléculaire. Le NPS est actuellement rattaché à des anomalies du seul gène *LMX1B*, qui est localisé sur le bras long du chromosome 9 (9q33.3). Il s'agit préférentiellement d'anomalies de séquence, plus rarement de délétions complètes ou partielles du gène. Ces anomalies sont retrouvées chez plus de 90 % des patients présentant une forme typique de la maladie<sup>27</sup> et sont transmises majoritairement sur un mode autosomique dominant. Une grande variabilité d'expression extra et intrafamiliale est la règle et il existe peu de corrélations génotype-phénotype. Toutefois, les variations de l'homéo-domaine (HD) semblent être plus souvent associées aux complications rénales. De même, les formes rénales pures sont rattachées à des variations spécifiques de *LMX1B*. Enfin, des anomalies d'un des éléments régulateurs de *LMX1B* ont été récemment identifiées chez des patients présentant un NPS strictement limité à l'atteinte des membres et pouvant être transmis sur un mode autosomique récessif<sup>30</sup>.

### III. Prise en charge

La prise en charge globale du patient atteint de NPS et de sa famille repose sur une coopération pluridisciplinaire, entre le médecin traitant, le généticien (qui, en tant que syndromologiste connaissant bien la pathologie, peut être le coordonnateur de l'équipe multidisciplinaire), le médecin de Médecine Physique et Réadaptation (MPR) et/ou un rhumatologue connaissant la pathologie, le chirurgien orthopédiste, le néphropédiatre puis le néphrologue, l'ophtalmologiste et les spécialistes paramédicaux (psychologue, kinésithérapeute, ergothérapeute) et éventuellement d'autres spécialistes en fonction de la symptomatologie des patients (consultation de la douleur, chirurgien-dentiste spécialisé en odontologie pédiatrique ou en orthopédie dentofaciale pour l'enfant, etc.).

### IV. Rôle du médecin traitant / généraliste

Le rôle du médecin traitant consiste à :

- S'assurer de la confirmation diagnostique par un centre de référence ou de compétence,
- Participer à la coordination de la prise en charge pluriprofessionnelle et multidisciplinaire en lien avec le centre de référence ou de compétence,
- Assurer le suivi médical, tout au long de la croissance et du développement psychomoteur et, si besoin, adresser le patient vers un centre de référence ou de compétence,

- Veiller à ce que le suivi soit réalisé par une équipe habilitée,
- 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 le site Orphanet (<http://www.orpha.net>)

# Texte du PNDIS

## 1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

Ce travail s'appuie sur de nombreuses publications internationales originales, des revues de la littérature, des études cliniques et des recommandations déjà publiées. Il existe peu d'études avec un haut niveau de preuves permettant d'aboutir à des conclusions scientifiquement fondées. Nous avons donc, dans certains cas, proposé d'adopter des attitudes consensuelles reposant sur l'expérience des membres des réseaux des centres de référence et de compétences des filières de santé maladies rares (FSMR) AnDDI-Rares et OSCAR et sur des avis d'experts (Cf. Annexe 2 ; p.32). Il en a été de même pour le suivi et le rythme de surveillance des patients.

## 2 Introduction

Le syndrome *Nail-Patella* (NPS) aurait été décrit pour la première fois en 1820 chez un patient présentant des anomalies des ongles (*nail*), des coudes et des rotules (*patellas*), mais les bases de données bibliographiques ne le trouvent répertorié dans la littérature médicale que depuis 1933, où JW Turner décrivait 35 patients de deux grandes familles atteintes d'une dysplasie articulaire associée à des anomalies des ongles<sup>64</sup>.

Les termes de *Nail-Patella Syndrome* et *Osteo-onychodysplasia* sont utilisés pour désigner cette affection, qui est parfois également dénommée dans la littérature plus ancienne « Syndrome de Turner-Kieser ». Même si le terme *Osteo-onychodysplasia* reflète mieux l'atteinte multi articulaire de la pathologie, nous utiliserons celui de *Nail-Patella* (NPS) sous lequel le syndrome est mieux connu en France. Ce syndrome est répertorié dans la base OMIM sous le numéro [#161200]. Plus de 830 articles sont actuellement retrouvés dans la base « PubMed » sur cette pathologie et le gène *LMX1B*.

Le NPS est un syndrome génétique malformatif rare rattaché aux anomalies d'un seul gène (*LMX1B*), identifié en 1998 dans un modèle murin<sup>8</sup> et chez l'homme<sup>18</sup>. Il est de transmission habituellement autosomique dominante, même si de rares cas transmis sur un mode autosomique récessif ont été décrits (Cf. Chapitre 4 ; p. 12).

Le NPS semble toucher toutes les populations avec une prévalence d'environ 1 sur 50 000. Ce chiffre est potentiellement sous-estimé du fait du défaut de diagnostic chez certains patients.

Ses manifestations cliniques sont nombreuses et varient d'une personne à une autre, y compris au sein d'une même famille.

Il n'y a pas de critères diagnostiques établis pour le NPS, mais l'association des signes est suffisamment caractéristique pour permettre le diagnostic. Ils associent des anomalies des ongles et une atteinte articulaire touchant les coudes et les genoux (aplasie / hypoplasie des rotules pour lesquelles nous utiliserons la dénomination latine de *patella* dans le reste du texte). Les risques de complications rénales et oculaires, les douleurs articulaires et neurologiques et les autres signes du NPS (hyperlaxité, ostéoporose, atteinte neurologique, etc.) ne doivent pas être négligés.

### 3 Description du Syndrome *Nail-Patella*

Les manifestations du NPS varient d'une personne à une autre, y compris au sein d'une même famille. Il associe des signes « classiques » (atteinte unguéale et articulaire), des risques de complications rénales et oculaires et des signes de description plus récente.

- **Les signes classiques**

- **Les anomalies des ongles** sont quasi-constantes<sup>27,60</sup>. Elles sont présentes dès la naissance, même si elles sont difficiles à observer à cet âge. Elles peuvent cependant être discrètes et doivent être recherchées par un examen attentif. Les ongles sont dystrophiques, hypoplasiques ou absents, fins plus volontiers qu'épaissis. Ils peuvent être de coloration anormale et/ou le siège de stries longitudinales (Cf. Annexe 1 ; Figure 1 ; p.31). Au niveau des ongles atteints, le côté ulnaire est souvent le plus touché. Enfin l'aspect triangulaire de la lunule (qui peut être le seul signe unguéal) est caractéristique. L'atteinte est bilatérale et symétrique, plus sévère au niveau des membres supérieurs, où elle est de sévérité croissante du 5<sup>ème</sup> doigt au pouce, qui est constamment concerné. En revanche, au niveau des pieds, l'anomalie prédomine au niveau du 5<sup>ème</sup> rayon, qui peut être le seul touché.

Ces anomalies des ongles sont souvent associées à l'absence du pli de flexion au niveau des articulations entre les phalanges médianes et distales des doigts, sans que la flexion de ceux-ci soit altérée<sup>33</sup>.

- **Les anomalies osseuses et articulaires**

- *Les anomalies des patellas*, parfois asymétriques, atteignent plus de 4 patients sur 5 (respectivement 84 % et 80 % des cas des séries de Sweeney<sup>60</sup> et Ghoumid<sup>27</sup>. Le genou apparaît « carré », en raison de l'absence de patella dans la gorge trochléenne et d'une hypoplasie du condyle latéral. Les patellas sont hypoplasiques, de forme anormale ou, plus rarement, absentes<sup>62</sup> (Cf. Annexe 1 ; Figure 2 p.31). Les autres anomalies du genou sont : une rétraction du quadriceps, une atrophie du vaste médial, un défaut de rotation interne du myotome, contenant le quadriceps et la patella, des subluxations/luxations récurrentes ou permanentes de la patella. Dans certains cas, une bande synoviale pathologique (*plica synoviale*), tendue entre la poche suprapatellaire et la trochlée<sup>12</sup>, divisant l'articulation en deux compartiments<sup>31,50</sup> empêche la patella de se centrer en bloquant son engagement dans la gorge trochléenne<sup>39</sup>. Cette bande synoviale peut créer un véritable rail dans la trochlée avec une atteinte cartilagineuse<sup>17</sup>.

Les anomalies patellaires sont difficiles à mettre en évidence chez le petit enfant car le noyau d'ossification de la patella n'apparaît qu'après l'âge de 4 ans. Mais on peut parfois observer une luxation latérale de la patella, apparaissant à 30° de flexion, et augmentant progressivement avec la flexion (à la différence de l'instabilité patellaire acquise qui touche les enfants plus âgés).

D'autres anomalies du genou peuvent être associées à celles de la patella : anomalies des condyles fémoraux et de la tubérosité tibiale, torsion tibiale externe exagérée. L'instabilité du genou qui en résulte, peut être très invalidante et évoluer vers une impotence fonctionnelle sévère et douloureuse, qui se complique d'arthrose fémoropatellaire prématurée. Il peut également exister des limitations des amplitudes



articulaires avec différentes présentations cliniques : raideur en flexion ou en extension, *genu valgum*.

- *Les anomalies des coudes* sont observées chez environ deux tiers des patients<sup>27,60</sup>. Il s'agit d'anomalies variables et parfois asymétriques caractérisées par une limitation de leur mobilité (défaut d'extension et/ou de pronosupination). La présence d'un *pterygium antecubital* est observée chez 12 % des patients de la série de Sweeney (2003). La radiographie objective une hypoplasie de la tête radiale, qui est (sub)luxée postérieurement, une hypoplasie de l'épicondyle latéral et du *capitulum* et un épicondyle médial proéminent.
- *L'atteinte des chevilles* est plus rare. Des pieds bots *varus* équins sont signalés chez 19 % des patients dans la série de Sweeney<sup>60</sup>, mais avaient été observés avec une fréquence de 50 % dans une série antérieure<sup>28</sup>. En revanche, la présence de pieds plats semble plus fréquente (64 % des patients de la série de Sweeney<sup>60</sup>), ainsi que des tendons d'Achille courts. D'autres anomalies, le plus souvent bilatérales, ont été signalées : *métatarsus adductus*, *ped calcaneovalgus* et pied convexe.
- *Les petites articulations distales* peuvent être l'objet de particularités cliniques frustes : *camptodactylie* et/ou *absence ou réduction du pli de flexion* au niveau des articulations interphalangiennes distales *des rayons IV et V*, hyperlaxité des ligaments collatéraux des articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes proximales<sup>32</sup>.
- *L'atteinte des épaules* (diminution de la mobilité associée à une hypoplasie de la glène avec épaississement du bord latéral de la *scapula* ainsi que d'autres signes mineurs cités dans la série de Sweeney<sup>60</sup>) n'est que rarement signalée. Elle est présente chez 9 % des patients de la série de Ghoumid<sup>27</sup>.
- *Les anomalies du rachis* (trouble de l'équilibre rachidien sagittal et scoliose) sont des complications fréquentes (respectivement 47 % et 23 % de la série de Sweeney<sup>60</sup>) et peuvent être associées à des douleurs rachidiennes, en particulier à l'âge adulte.
- *Les cornes iliaques*, mises en évidence sur la radiographie du bassin de face, sont des excroissances osseuses naissant du versant postérieur des ailes iliaques, orientées vers le dehors et situées à l'origine du muscle *gluteus medius* (Cf. Annexe 1 ; Figure 3 p.31). Elles sont réputées pathognomoniques, mais ne sont pas constantes et ne seraient observées que chez deux tiers des patients<sup>27,60</sup>. Elles sont asymptomatiques. D'autres atteintes des hanches (*coxa valga*, luxation) ont été très rarement décrites. A noter que Sweeney et al. signalent une étroitesse du bassin ayant nécessité des accouchements par césarienne chez 7 patientes<sup>60</sup> (Cf. Paragraphe 6.3.10 p.25).

#### - **Les complications rénales**

La prévalence de l'atteinte rénale varie selon les séries. Elle est rapportée chez 30 % à 50 % des patients pour Sweeney et al.<sup>60</sup>. Elle augmente avec l'âge : Ghoumid et al.<sup>27</sup> l'ont observé chez 12 % des patients de moins de 15 ans et 32 % après 15 ans. Elle atteint également les patients des deux sexes.

Il s'agit d'une néphropathie glomérulaire<sup>3</sup> responsable d'une protéinurie avec ou sans hématurie, pouvant rester asymptomatique ou évoluer vers un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale chronique voire terminale (2/120 patients de la série de Sweeney<sup>60</sup>).

La microscopie électronique met en évidence un épaissement de la membrane basale glomérulaire et la présence de faisceaux de fibrilles à striation transversale au sein de la membrane basale et de la matrice mésangiale<sup>29</sup>.

L'atteinte rénale semble plus fréquente en cas de variations faux-sens au sein de l'homéo domaine de la protéine LMX1B<sup>4</sup>. De plus, des variants situés dans les gènes codant des partenaires de la protéine LMX1B pourraient moduler la sévérité de l'atteinte rénale<sup>49</sup>.

Enfin, il faut noter qu'il n'y a pas de risque d'atteinte rénale dans les très rares cas où l'anomalie génétique responsable est située sur l'*enhancer* de *LMX1B* spécifique des membres<sup>30</sup> (Cf. Chapitres 4 p.12 et 5.8 p.19)

#### - **Les complications oculaires**

Les patients atteints de NPS présentent fréquemment un signe de Lester<sup>25</sup>, caractérisé par une zone plus pigmentée en forme de trèfle ou de fleur autour de la partie centrale de l'iris. Cette particularité n'a pas de conséquence fonctionnelle.

En revanche, le risque de glaucome à angle ouvert est augmenté dans le NPS<sup>37,46,60,61</sup>.

Le risque d'atteinte oculaire augmente avec l'âge. Ghomid et al.<sup>27</sup> l'ont observée chez 21% des patients ayant fait l'objet d'une mesure de la pression intraoculaire de leur série. Mais des cas d'apparition précoce de glaucome ont été observés dès la période néonatale<sup>37</sup> et il peut être observé une variabilité d'expression au sein d'une même famille<sup>44</sup>.

Enfin, tout comme pour les complications rénales, il n'y a pas de risque d'atteinte oculaire, dans les très rares cas où l'anomalie génétique responsable est située sur l'*enhancer* de *LMX1B* spécifique du membre<sup>30</sup> (Cf. Chapitre 4 p.12)

### • **Les signes plus rares ou de description plus récente**

#### - **Morphologie**

Les patients atteints de NPS sont souvent longilignes et ont du mal à prendre du poids. Leur musculature est souvent peu développée. Cependant, cette hypoplasie musculaire n'est probablement pas primitive mais secondaire aux anomalies osseuses, car il a été démontré que le gène *LMX1B* n'est pas exprimé au niveau musculaire<sup>20</sup>.

Un *pectus excavatum* a été observé chez un tiers des patients de la série de Sweeney<sup>60</sup>.

Certaines patientes ont un certain degré d'hypoplasie mammaire.

Il est parfois observé une pousse tardive des cheveux, qui sont fins, et/ou des golfes frontaux marqués.

Ces observations sont compatibles avec le territoire d'expression du gène<sup>45</sup> (Cf. Chapitre 4 p.12).

#### - **Fragilité osseuse et scoliose**

Une certaine fragilité osseuse associée à une diminution de la densité osseuse (ostéopénie), voire une réelle ostéoporose ont été décrites. La densité minérale osseuse est de 11% à 20% plus faible au niveau des hanches et 8% plus faible au niveau rachidien chez les patients NPS que chez des contrôles<sup>63</sup>.

Une plus grande prévalence des scolioses a également été notée<sup>63</sup>.

### - **Fragilité dentaire**

Une fragilité dentaire avec finesse de l'émail semble plus fréquente<sup>60,61</sup> que dans la population générale. Elle pourrait être en lien avec l'expression du gène au niveau de la mâchoire et correspondre aux anomalies observées chez la souris invalidée pour le gène *Lmx1b*<sup>45</sup>.

### - **Douleurs**

Les douleurs, qui font partie intégrante du NPS ont été longtemps négligées. Elles sont secondaires aux anomalies articulaires et à leur impact sur la statique et la mobilité des patients (instabilité, raideurs etc.), à l'ostéoporose lorsqu'elle est responsable de fractures, mais aussi à l'expression du gène *LMX1B* au niveau du système nerveux (neurones dopaminergiques du mésencéphale) et au rôle de la protéine LMX1B dans le développement des fibres afférentes des ganglions de la corne postérieure.

Pouvant être très invalidantes, elles sont cependant parfois absentes, même à un âge avancé<sup>52</sup>.

### - **Signes neurologiques**

Des paresthésies en « moufles » ou en « chaussettes » (sensations de brûlure, d'engourdissement ou de picotements au niveau des extrémités) avaient été signalées par Sweeney<sup>60</sup>. Une étude approfondie des signes neurologiques chez 16 patients<sup>22</sup> a confirmé des anomalies de la sensibilité (diminution de la sensibilité aux piqûres d'épingle) chez une majorité de patients avec une majoration à l'âge adulte. Des douleurs neuropathiques sont parfois décrites.

Il n'y a pas d'augmentation de la fréquence de la déficience intellectuelle dans le NPS, sauf en cas de syndrome micro-délétionnel<sup>48</sup>, qui pourra être identifié par analyse chromosomique sur puce ADN (ACPA) permettant d'identifier les autres gènes impliqués (Cf. paragraphe 4 ; p. 12). Cependant, Sweeney et al.<sup>60</sup> notent une discrète augmentation de la prévalence d'une comitialité par rapport à la population générale (6% *versus* 0,5 à 1%).

Enfin, se basant sur l'expression de *LMX1B* au niveau des neurones dopaminergiques du mésencéphale et sur le système sérotoninergique, López-Arvizu et al.<sup>40</sup> ont évalué 50 patients (38 femmes et 12 hommes) âgés de plus de 18 ans ( $46 \pm 14$  ans) à la recherche d'un trouble du déficit attentionnel avec ou sans hyperactivité (TDAH ou *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD*). Cette pathologie est caractérisée par la présence d'un ou plusieurs des signes suivants : difficultés d'attention et de concentration, hyperactivité, hyper kinésie et impulsivité. Sa prévalence aux USA est de 4,4% chez l'adulte. Elle est plus fréquente chez les hommes (*ratio* 1.6). Chez les patients atteints de NPS étudiés, un ADHD a été retrouvé avec une fréquence globale de 16%, sans différence significative entre les deux sexes (respectivement 16% chez les femmes et 17% chez les hommes), avec une fréquence plus importante des troubles de l'attention (22%) par rapport à l'impulsivité (14%).

### - **Difficultés auditives**

Des difficultés auditives ne sont signalées que dans très peu de publications, mais l'audition a rarement été évaluée. Bongers et al.<sup>4</sup> ont identifié une baisse de l'acuité auditive de type presbyacousie chez 11/24 des patients qu'ils ont explorés sur ce plan. L'atteinte était unilatérale dans deux-tiers des cas et atteignait des patients de 17,5 à 69,2

ans (médiane 46,7 ans). Les autres causes d'atteinte auditive n'ayant pas été recherchées, une association fortuite ne peut être écartée en l'état actuel des connaissances.

#### - **Troubles vasomoteurs et atteinte cardiovasculaire**

Sweeney et al.<sup>60</sup> ont également observé, par rapport à la population générale, une plus grande fréquence des troubles vasomoteurs (mauvaise circulation périphérique avec sensation d'extrémités froides voire syndrome de Raynaud).

L'atteinte cardiovasculaire au cours du NPS est peu documentée, ce qui pourrait suggérer que cette maladie rare n'est pas systématiquement associée à une fragilité artérielle. Néanmoins, un petit nombre de complications artérielles ont été rapportées dans la littérature : deux cas de dissections coronaires spontanées, dont une en cours de grossesse<sup>35,51</sup>, et une dissection artérielle rénale<sup>1</sup>. Compte tenu du faible nombre de ces événements connus, il n'est cependant pas exclu que la survenue de ces accidents soit fortuite, et nécessite donc encore d'être documentée.

Un autre exemple de pathologie artérielle au cours du NPS pourrait être représenté par des aplasies congénitales de segments artériels secondaires à des anomalies du développement causées par des variants délétères de *LMX1B*<sup>36</sup>.

#### - **Troubles digestifs**

Sweeney et al.<sup>60</sup> signalent des troubles digestifs à type de constipation (18%) et/ ou de côlon irritable (13%) chez les patients souffrant de NPS. Ces chiffres ne sont pas significativement différents de ceux de la population générale (25% pour la constipation et 10-20% pour le côlon irritable), et n'ont pas été rapportés dans les autres séries de patients. Cependant l'implication de la protéine *LMX1B* dans le développement des neurones dopaminergiques (Cf. Chapitres 3 p.10 – signes neurologiques et 4 p.12 – territoire d'expression du gène *LMX1B*)<sup>16</sup> plaide pour y porter attention.

#### - **Pathologie dépressive et Impact psychologique**

Dans une étude de l'impact des anomalies de *LMX1B* sur les troubles du comportement, se basant sur l'implication du gène au niveau de la voie de signalisation dopaminergique du mésencéphale et du système sérotoninergique, López-Arvizu et al.<sup>40</sup> ont évalué la prévalence des troubles dépressifs majeurs chez les patients atteints de NPS. Ces troubles sont retrouvés avec une prévalence globale de 16,2% aux USA, avec une discrète prédominance féminine. Ils regroupent des signes émotionnels (tristesse, pleurs) et somatiques (troubles du sommeil et de l'appétit). Chez les 50 patients atteints de NPS étudiés, les auteurs ont noté un score de dépression augmenté chez 40% des sujets (39% des femmes et 42% des hommes). Le score était légèrement augmenté chez 10 sujets, modéré chez 9, et sévère chez le dernier.

En dehors de ces troubles dépressifs, le NPS impacte la qualité de vie des patients par sa chronicité et l'importance des douleurs associées. Cet aspect psychologique important doit être pris en compte dès le diagnostic et tout au long du suivi des patients<sup>26</sup>. En effet, en l'absence d'étude quantifiant les conséquences du syndrome sur les différents secteurs de qualité de vie, ces auteurs ont mené une étude qualitative auprès de neuf patients adultes, permettant d'apporter des données préliminaires. Ils soulignent que les participants rapportent rétrospectivement une souffrance au cours de leur enfance, liée à un sentiment de rejet social associé au caractère visible de leur handicap, parfois accentué par l'éloignement scolaire temporaire nécessité par les soins, l'impossibilité de participer à certaines activités physiques et l'isolement mis en place pour se protéger de l'attitude des

pairs. A l'âge adulte, les enjeux psychologiques évoluent, s'agissant alors de trouver un partenaire acceptant le syndrome et ses implications, de fonder une famille dans un contexte d'incertitude quant au statut génétique de la descendance et de l'expression clinique potentiellement plus marquée du syndrome en raison de sa variabilité d'expression.

## 4 Bases moléculaires du Syndrome Nail Patella

Le NPS a été rattaché, en 1998, aux anomalies du gène *LMX1B*<sup>8,18</sup>. Il est de transmission habituellement autosomique dominante à pénétrance complète mais expressivité variable<sup>23</sup>, même si de rares cas transmis sur un mode autosomique récessif ont été décrits.

Le gène *LMX1B* [MIM 602575], qui est situé sur le bras long du chromosome 9 (9q33.3), code un facteur de transcription impliqué dans le développement de nombreux tissus, ce qui explique les manifestations polymorphes observées dans le NPS<sup>11</sup>. Les études chez l'animal<sup>45</sup> ont notamment démontré son expression au niveau du mésenchyme de la face dorsale des membres en développement<sup>8,19,20</sup>, au niveau glomérulaire au cours du développement rénal<sup>54</sup>, dans le segment antérieur de l'œil<sup>53</sup>, au niveau des glandes mammaires et des follicules pileux et, enfin, au niveau du système nerveux (notamment interneurons de la moelle épinière dorsale, neurones dopaminergiques<sup>58</sup> et sérotoninergiques<sup>14,15</sup>). La protéine LMX1B pourrait ainsi être impliquée dans la maturation et la fonction cérébrale<sup>11</sup>.

La protéine LMX1B comporte trois domaines principaux : deux domaines LIM impliqués dans les interactions entre protéines et un domaine HD nécessaire à sa fixation à l'ADN, et donc à son activité transcriptionnelle.

Le gène *LMX1B* possède 8 exons. Le second code le domaine LIM-A, le troisième le domaine LIM-B, enfin le domaine HD est codé par une partie des exons 4 et 6 et la totalité de l'exon 5. Les variations délétères identifiées chez les patients atteints de NPS sont essentiellement situées au sein de ces régions essentielles<sup>10</sup>. Elles sont responsables d'une perte de fonction protéique<sup>5</sup>.

Une variation hétérozygote délétère de *LMX1B* est identifiée chez plus de 90 % des patients<sup>27</sup>. Il s'agit :

- Le plus souvent d'une variation ponctuelle
- Plus rarement d'un remaniement génomique : microdélétion ne concernant que le gène *LMX1B* ou pouvant être étendue aux gènes voisins. L'étendue de la délétion sera précisée par l'ACPA. On parle alors de « syndrome microdélétionnel » et, à la symptomatologie du NPS, s'ajoute(nt) celle(s) des autres gènes impliqués et, souvent, une déficience intellectuelle<sup>48,57</sup>.

L'anomalie du gène *LMX1B* peut être survenue *de novo* ou être héritée d'un parent atteint avec une certaine variabilité d'expression intrafamiliale. Enfin, des observations exceptionnelles de mosaïcisme ou mosaïque somatique chez des sujets *a priori* asymptomatiques ont été décrites<sup>42</sup> et, comme dans toute pathologie de transmission autosomique dominante, une mosaïque germinale ne peut être exclue.

Il y a peu de corrélations génotype-phénotype, mais l'atteinte rénale semble plus fréquente en cas de variations faux-sens au sein de l'homéo-domaine de la protéine LMX1B<sup>4</sup>. De plus, des variants situés dans les gènes codant des partenaires de LMX1B pourraient moduler la sévérité de l'atteinte rénale, comme cela a été décrit pour *PAX2*<sup>49</sup>.

Si la recherche de variation et de réarrangement de *LMX1B* est restée négative chez un patient présentant une symptomatologie typique de NPS, une anomalie au sein d'un élément régulateur<sup>30</sup> doit être recherchée.

Enfin, si la transmission du NPS est habituellement autosomique dominante, de rares cas de transmission autosomique récessive ont été décrits, que ce soit avec des variants délétères des parties codantes de *LMX1B*<sup>2</sup> ou de son élément régulateur *LARM*<sup>30</sup>.

## 5 Diagnostic et évaluation initiale

### 5.1 Objectifs

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

### 5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge globale du patient atteint de NPS et de sa famille repose sur une coopération pluridisciplinaire tout au long de la vie du patient, en veillant notamment à ce que le relai entre les professionnels prenant en charge le patient à l'âge pédiatrique puis à l'âge adulte se déroule de manière optimale. Ce suivi doit être assuré, en lien avec le médecin traitant, au sein d'un Centre de Référence Maladies rares (CRMR) Labellisé pour les Anomalies du développement (CLAD) ou d'un centre des référence Maladies Osseuses Constitutionnelles (MOC), ou de l'un des Centres de Compétence Maladies Rares (CCMR) de ces filières.

Les professionnels impliqués sont :

- Le pédiatre tout au long de l'enfance du patient,
- Le généticien clinicien, qui, en tant que syndromologiste connaissant bien la pathologie, peut être le coordonnateur de l'équipe multidisciplinaire,
- Le médecin de médecine physique et réadaptation (MPR et son équipe, notamment l'ergothérapeute) et/ou un rhumatologue connaissant bien le NPS,
- Le chirurgien orthopédiste,
- Le néphropédiatre puis le néphrologue,
- L'ophtalmologiste,
- Le chirurgien-dentiste tout au long de la vie du patient et, dans l'enfance, un chirurgien-dentiste spécialisé en odontologie pédiatrique ou en orthopédie dentofaciale pour l'enfant,
- D'autres spécialistes en fonction de la symptomatologie des patients (spécialiste de la douleur, neuropédiatre ou neurologue selon l'âge du patient, psychiatre, gastro-entérologue, angiologue, Oto-Rhino-Laryngologiste – ORL),
- Le médecin généraliste,
- Et les professionnels du soin, de la rééducation et du secteur social (infirmière, puéricultrice, kinésithérapeute, ergothérapeute, psychologue et assistante sociale).

### 5.3 Circonstances de découverte / suspicion du diagnostic

Il est essentiel d'évoquer le diagnostic de NPS dès le plus jeune âge. En effet, si ce diagnostic peut être difficile chez l'enfant âgé de moins de 3 ans, du fait de l'absence de gêne fonctionnelle et d'anomalies cliniques très spécifiques, l'enjeu est important car il permet d'orienter le patient vers une prise en charge précoce, notamment au plan orthopédique, permettant de dépister toutes les anomalies pouvant être associées et, ainsi, obtenir de meilleurs résultats fonctionnels.

Le diagnostic de NPS est posé, soit en l'absence d'antécédent familial, soit chez un patient appartenant à une famille dans laquelle la maladie est déjà connue.

**En l'absence d'antécédent familial**, il faut envisager l'hypothèse de NPS chez un patient, enfant ou adulte, qui présente une dysplasie unguéale caractéristique associée à des signes articulaires :

- Anomalies des ongles pathognomoniques (Cf. Paragraphe 3 ; p.7).
- Anomalies des patellas ; en étant attentif au fait qu'elles sont difficiles à mettre en évidence chez le petit enfant (leur palpation est fondamentale, car le noyau d'ossification de la rotule n'apparaît qu'après l'âge de 4 ans), instabilité du genou.
- Anomalies des coudes : limitation de la mobilité, *pterygium antecubital*.
- Cornes iliaques sur la radiographie du bassin.

**En cas d'antécédents familiaux** de NPS, le diagnostic est porté facilement dès la toute petite enfance, chez un enfant dont l'un des parents est atteint, et qui présente une dystrophie unguéale, et/ou l'un des autres signes de NPS.

Enfin, plus rarement, **le diagnostic est évoqué en raison de l'apparition des manifestations rénales** (découverte d'une protéinurie à la bandelette réactive)<sup>47</sup> **ou oculaires**<sup>56</sup> chez un patient chez lequel la symptomatologie unguéale et articulaire n'avait pas alerté.

### 5.4 Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel

**Le diagnostic** est confirmé par la génétique moléculaire dans plus de 90 % des cas. L'analyse génétique, permettant de confirmer le diagnostic, doit être idéalement prescrite par un médecin généticien, afin d'en expliquer l'impact pour le patient et sa famille.

Dans les cas typiques de NPS, l'analyse moléculaire du gène *LMX1B* retrouve une variation délétère<sup>27</sup>. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une anomalie de séquence (variant non-sens, faux-sens ou responsable d'un décalage du cadre de lecture), mais il peut également s'agir de remaniements génomiques limités au gène *LMX1B*<sup>5,21,60</sup> ou dans le cadre d'un syndrome microdélétionnel<sup>48,57</sup>.

En l'absence de variation ou de remaniement génomique retrouvés au niveau du gène *LMX1B*, il faut rechercher des anomalies de ses éléments régulateurs récemment identifiés<sup>30</sup> et évoquer les diagnostics différentiels.

#### Diagnostiques différentiels :

Les signes cliniques du NPS sont habituellement suffisamment caractéristiques pour poser le diagnostic, le plus souvent confirmé par l'analyse moléculaire.

Les anomalies unguéales sont pathognomoniques et différentes de celles rencontrées dans d'autres pathologies, comme les dysplasies ectodermiques. Cependant, une dysplasie unguéale voisine du NPS, associée à une hyper laxité articulaire, une certaine fragilité osseuse, une

arthrose précoce et, chez deux patients, une atteinte rénale non précisée, mais sans atteinte patellaire ni corne iliaque, a été rattachée à un variant « non-sens » du gène *WIF1*<sup>34</sup>. Depuis, aucune anomalie de *WIF1* n'a été décrite dans la littérature.

L'atteinte patellaire pourrait, théoriquement, faire discuter les syndromes associant une hypo ou aplasie des patellas<sup>65</sup>, parmi lesquels :

- Le syndrome de la petite rotule (*Small Patella syndrome*), qui y associe un défaut de fusion des branches ischiopubiennes et des anomalies des pieds (lié à des variations hétérozygotes du gène *TBX4*).
- L'hypoplasie patellaire isolée, dont la cause moléculaire n'est pas identifiée.
- Le syndrome RAPADILINO, qui y associe des anomalies radiales (RA), des troubles digestifs de type diarrhée (DI) une petite taille (Little) et une dysmorphie faciale avec un grand nez (NOse) et le syndrome de Rothmund Thompson, qui y associe une poïkilodermie, une dysplasie ectodermique, une petite taille, une cataracte juvénile et un risque de cancer. Ces deux pathologies sont liées à des variations bi-alléliques de *RECQL4*.
- Le syndrome de Meier-Gorlin, qui y associe un retard de croissance sévère avec retard de l'âge osseux, une micrognathie et des oreilles dysplasiques et qui est génétiquement très hétérogène (*ORC1, ORC4, ORC6, CDC45, CDT1, CDC6, GMNN, MCM5*).
- Les syndromes liés à des variations délétères du gène *KAT6B* : génito-patellaire, de Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson et d'Ohdo, qui y associent, à des degrés divers, une déficience intellectuelle, des anomalies génitales et une dysmorphie faciale.
- Enfin, les patients atteints de trisomie 8 en mosaïque présentent également une hypoplasie patellaire, mais les autres signes cliniques de cette affection chromosomique doivent permettre le diagnostic différentiel (dysmorphie faciale, plis profonds au niveau des paumes et des plantes, anomalies rachidiennes, déficience intellectuelle inconstante).

## 5.5 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée. Dans le cas où le prescripteur de l'analyse génétique est d'une autre spécialité, il est fortement recommandé que l'annonce du diagnostic soit réalisée en binôme, par le prescripteur de l'analyse génétique et par un médecin généticien. Dans le cas contraire, il est recommandé de programmer rapidement une consultation de génétique. La présence d'un psychologue est fortement préconisée.

L'annonce du diagnostic doit s'accompagner d'une information portant sur :

- Les principales caractéristiques de la maladie,
- La nécessité d'un bilan initial, notamment à la recherche d'anomalies extra-unguéales et extra-squelettiques,
- La planification de la prise en charge et du suivi permettant le dépistage des complications éventuelles,
- Les médecins spécialistes et autres professionnels de santé qui seront amenés à prendre en charge le patient,
- Le mode de transmission et le conseil génétique,
- L'existence d'une association de patients dédiée au NPS,
- Les démarches sociales à effectuer : protocole de soin pour la prise en charge et dossier MDPH.



A l'issue de cette première consultation, un courrier de synthèse est adressé au médecin traitant, aux correspondants qui prennent en charge le patient et au patient ou ses parents s'il est mineur. Ce courrier rapporte les différents points discutés avec le patient et/ou ses parents s'il est mineur.

L'organisation d'une seconde consultation d'information quelques semaines après le diagnostic peut s'avérer très utile pour reprendre avec le patient et la famille les informations de la première consultation, souvent difficiles à assimiler compte tenu du choc de l'annonce, et pour lui présenter l'équipe pluridisciplinaire de suivi. Ces professionnels seront attentifs à la capacité d'intégration des informations et de leurs implications par le patient et sa famille en termes de suivi, de qualité de vie quotidienne et de projet de vie.

## 5.6 Evaluation de la sévérité / Extension de la maladie / Recherche de comorbidités / Evaluation du pronostic

Un bilan initial doit être effectué pour rechercher les manifestations et complications associées au NPS afin de guider la prise en charge. Il constitue le point de départ du suivi qui doit être mis en place.

- **Evaluation initiale de l'atteinte unguéale :**

L'atteinte unguéale est *a priori* relativement stable. Cependant, il est important de l'évaluer dès la première consultation. Il peut être intéressant de réaliser, à cette occasion, des photos qui serviront de point de départ au suivi.

- **Evaluation initiale de l'atteinte articulaire :**

1) *L'interrogatoire précise :*

- Les antécédents médicaux et chirurgicaux : antécédents de luxation(s), antécédents de chirurgie des genoux ou des coudes notamment.
- La présence de manifestations cliniques éventuelles :
  - Douleurs en précisant leur localisation, leur horaire mécanique ou inflammatoire, leur intensité et leur type (articulaire, neuropathique, osseuse...),
  - Sensations d'instabilité, épisodes de luxations,
  - Limitation des mobilités articulaires,
  - Fatigabilité à la marche...

2) *L'examen clinique :*

- Précise le poids et la taille du patient, qui serviront de référence pour le suivi
- Recherche
  - Un trouble statique frontal du rachis (scoliose) ou de l'équilibre sagittal (cyphose, hyperlordose, à interpréter selon les paramètres pelviens).
  - Un éventuel *pectus excavatum*.
  - Une inégalité de longueur ou un trouble de l'équilibre frontal des membres inférieurs (*genu valgum/varum*, malposition des pieds)
  - Des anomalies articulaires : Toutes les articulations doivent être minutieusement examinées en évaluant les amplitudes articulaires à la recherche d'une limitation de la mobilité ou au contraire d'une hypermobilité / hyperlaxité articulaire, qui peut être généralisée (quantifiée par le score de Beighton), ou d'un épanchement articulaire.

On examine tout particulièrement les coudes, les genoux et les petites articulations, qui sont le siège d'atteintes particulières, en recherchant :

- Au niveau des coudes : une limitation de l'extension et/ou de la pronosupination, un *ptérygium antecubital*, un *cubitus valgus*.
  - Des anomalies des genoux qui peuvent être asymétriques : L'examen des patellas permet de préciser si elles sont absentes ou hypoplasiques (responsables d'un aspect « creux » du genou), s'il existe ou non des subluxations ou luxations récidivantes de la patella et/ou une malposition patellaire (en haut et en dehors). La mobilité et la trajectoire patellaires sont évaluées lors des mouvements de flexion/extension et la palpation des facettes patellaires permet de rechercher des douleurs.
  - Au niveau des extrémités, une laxité des articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes.
- L'examen est complété par un examen neurologique : réflexes ostéo-tendineux, force motrice et sensibilité, réflexe cutané plantaire.
- 3) *Le bilan est complété par des radiographies standards, voire une imagerie complémentaire (IRM, échographie) en fonction de la symptomatologie.*
- Genoux : à l'imagerie, on confirme l'hypo/aplasie des patellas, on précise leur éventuelle (sub)luxation et on recherche des anomalies osseuses et musculo-tendineuses associées :
    - o Sur les radiographies, on apprécie la taille, la forme et la position des patellas et on recherche des anomalies de l'extrémité distale du fémur :
      - De face : hypoplasie globale des condyles fémoraux latéraux, dysplasie trochléenne fréquemment associée, irrégularités des surfaces articulaires ;
      - De profil : saillie du bord antérieur des condyles fémoraux latéraux, contrastant avec l'aplatissement du bord antérieur des condyles fémoraux médiaux.
    - o Seule l'IRM permet une exploration globale du genou (articulations et structures musculo-tendineuses) et statue sur la présence d'une plica synoviale gênant le positionnement correct de la patella dans la gouttière trochléenne [Lippacher et al. 2013]. Chez le petit enfant, si l'examen clinique par un orthopédiste connaissant la pathologie ne permet pas d'évaluer la présence, ou non, de la patella et sa position, on pourra avoir recours à une échographie des genoux par un radiopédiatre averti pour apprécier la présence ou non de la patella, sa morphologie et, éventuellement, chez un enfant coopérant, sa position par rapport au fémur.
  - Coudes : on recherche, à l'imagerie, une hypoplasie et/ou une (sub)luxation postérieure de la tête radiale, une hypoplasie de l'épicondyle latéral et du *capitulum*, une saillie de l'épicondyle médial.
  - Rachis : on mesure radiologiquement une éventuelle scoliose ou on grade un éventuel spondylolisthésis sur lyse isthmique, plus fréquente dans cette population et on apprécie les paramètres sagittaux.
  - Bassin : on recherche les cornes iliaques, une luxation congénitale de hanche, une *coxa valgus*, une hyperantéversion fémorale.
  - En cas de signes cliniques évocateurs, il faut rechercher une atteinte des épaules (hypoplasie ou dysplasie de la glène)

- Une radiographie du squelette complet selon la technologie EOS permet, en limitant la dose de rayonnement délivrée au patient, d'évaluer la statique du rachis et des membres inférieurs et de disposer d'un bilan radiographique de référence dans le cadre du suivi clinique.

- **Evaluation rénale initiale**

Le bilan rénal initial comporte la prise de la tension artérielle (TA), la recherche de protéinurie et d'hématurie par bandelette réactive, une évaluation du rapport albumine / créatinine urinaire (1<sup>ère</sup> urine du matin), un dosage de la créatininémie. Si l'un de ces paramètres est anormal, le patient doit être orienté vers un néphropédiatre ou un néphrologue, selon son âge.

- **Bilan oculaire initial**

Tout patient présentant un NPS doit être adressé pour avis à un ophtalmologiste à la recherche d'une hypertension oculaire ou d'un glaucome à angle ouvert.

Chez l'adulte, ou l'enfant en âge de coopérer, l'examen initial comporte une mesure de la pression intraoculaire, une pachymétrie cornéenne (mesure de l'épaisseur de la cornée), une évaluation de l'acuité visuelle, un examen biomicroscopique, si possible complété par une gonioscopie, et un examen du fond d'œil à la recherche de signes évocateurs d'une neuropathie optique glaucomateuse.

L'examen ophtalmologique peut être complété par la réalisation d'une rétinophotographie de la papille, d'un OCT (tomographie en cohérence optique) du nerf optique et d'un champ visuel.

- **Evaluation initiale du développement musculaire et du poids :**

Le développement musculaire doit être évalué, la courbe de croissance staturopondérale reconstituée, si elle n'est pas présente dans le carnet de santé, et l'IMC doit être calculé. En effet, les patients atteints de NPS ont souvent une morphologie longiligne et un défaut de développement musculaire. Une évaluation par un kinésithérapeute peut se révéler utile dès ce stade.

- **Evaluation initiale de l'atteinte osseuse :**

La prévalence des fractures est plus élevée chez les patients NPS : *odds ratio* 30.9 [Towers et al. 2005], ce qui incite à un dépistage d'une éventuelle ostéopénie ou ostéoporose par densitométrie osseuse et un avis spécialisé en cas de fragilité osseuse confirmée :

- L'interrogatoire permet de :
  - o Rechercher des antécédents de fractures vertébrales ou périphériques pour un traumatisme mineur en précisant le mécanisme, la localisation et l'âge de survenue.
  - o Identifier d'autres facteurs de risque d'ostéoporose : antécédent parental de fracture ostéoporotique certaine et/ou de fracture du col fémoral, IMC < 19kg/m<sup>2</sup>, âge de survenue de la ménopause et éventuel traitement substitutif, tabagisme, traitements en cours etc.
  - o Evaluer les apports alimentaires en calcium,
- Une densitométrie osseuse est réalisée dès ce premier bilan si le patient est adressé à l'âge adulte et/ou en cas de fractures survenues spontanément ou pour un faible traumatisme.

- Un bilan biologique est effectué comportant électrophorèse des protéines et bilan phosphocalcique à jeun (incluant un dosage de la calcémie, albuminémie, phosphatémie, PAL totales, 25-hydroxyvitamine D).

- **Evaluation initiale de l'atteinte bucco-dentaire.**

L'examen clinique et radiographique (si indiqué) par un chirurgien-dentiste, éventuellement spécialisé dans l'approche des maladies rares (CRM, CCMR réseau O-Rares) permettra d'évaluer l'atteinte bucco-dentaire en particulier de l'émail et de mettre en œuvre un suivi et des mesures préventives pour préserver le capital dentaire.

Cette évaluation clinique peut être faite dès le plus jeune âge, c'est-à-dire dès l'apparition des premières dents vers l'âge de 6 mois.

- **Evaluation initiale de la douleur**

Le patient est adressé à un centre de la douleur et/ou à un médecin de médecine physique et réadaptation dédié à l'enfant ou à l'adulte, selon son âge et ses symptômes, pour une évaluation initiale du retentissement algique des anomalies articulaires et l'obtention de conseils de prévention de la symptomatologie douloureuse : prise d'antalgiques avant l'effort ou l'activité physique, aides de type renforcement musculaire, ergothérapie, ...

Au moindre doute, une neuropathie sous-jacente doit être évoquée, voire documentée si nécessaire (EMG/VCN) après avis d'un neuropédiatre ou d'un neurologue.

- **Evaluation initiale des autres symptômes**

L'interrogatoire précis recherche des troubles du transit, des signes vasomoteurs, des paresthésies et évalue l'impact psychologique de la pathologie sur le patient et sa famille.

Un audiogramme est réalisé.

- **Bilan génétique**

Si l'analyse moléculaire diagnostique n'a pas été prescrite par un généticien clinicien, une consultation de génétique doit être rapidement sollicitée.

## **5.7 Recherche de contre-indications au traitement**

Les médicaments potentiellement néphrotoxiques, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être proscrits en cas d'atteinte rénale. En l'absence d'atteinte rénale, ils ne doivent être prescrits qu'après avis du néphrologue ou néphropédiatre (selon l'âge du patient) et en respectant des règles strictes (Cf. Paragraphe 6.3.3 p. 23).

## **5.8 Conseil génétique**

Le généticien doit expliquer, dès la suspicion diagnostique, les bases de l'hérédité autosomique dominante du NPS, mais qu'il existe de très rares cas transmis sur un mode autosomique récessif<sup>2,30</sup>.

### **Dans la majorité des cas, le NPS est transmis sur un mode autosomique dominant :**

Il est important de reprendre les données expliquant ce mode de transmission lors de la consultation de rendu des résultats de l'étude moléculaire.

La recherche, chez les parents du patient, de la mutation identifiée chez celui-ci est importante pour eux-mêmes (mise en place du suivi) et pour le conseil génétique aux apparentés. Elle doit être précédée d'un examen clinique à la recherche de signes de NPS, même mineurs, étant donné la pénétrance complète mais la variabilité d'expression du syndrome.

Dans environ 88% des cas l'anomalie identifiée est héritée d'un des deux parents<sup>60</sup>.

L'étude familiale doit prendre en compte la possibilité de mosaïcisme germinale chez un des parents<sup>42</sup>. L'examen, au moins clinique, de la fratrie d'un patient atteint est donc indispensable même si la variation génétique identifiée chez lui semble survenue *de novo*.

Un patient atteint de NPS doit être averti de la probabilité de transmission de 50% au cours de chaque grossesse, quel que soit le sexe de l'enfant à naître.

La législation française sur l'interruption de grossesse pour raison médicale après diagnostic prénatal (DPN) et sur le Diagnostic préimplantatoire (DPI) les autorise, après avis d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) s'il s'agit d'une pathologie d'une particulière gravité, non curable. Il est donc nécessaire de répondre, au cas par cas, selon la demande, la situation personnelle et le degré de sévérité d'éventuelles complications, aux questions du patient, ou de ses parents, concernant un éventuel DPN ou DPI.

### **Dans de très rares cas la transmission est autosomique récessive :**

Il est important de reprendre les données expliquant ce mode de transmission lors de la consultation de rendu des résultats de l'étude moléculaire.

Les parents sont alors tous deux hétérozygotes mais non malades. Le risque de récurrence est de 25% dans la fratrie du patient, mais très faible dans sa descendance en dehors d'une union consanguine.

Si la(les) mutation(s) identifiée(s) concerne(nt) l'élément régulateur *LARM*, il n'y a pas de risque de complication rénale ou oculaire.

## **6 Prise en charge**

### **6.1 Objectifs**

- Dépister et prendre en charge les complications médicales et chirurgicales (rhumatologiques, orthopédiques, rénales, ophtalmologiques, neurologiques, dentaires, auditives...)
- Assurer et coordonner une prise en charge précoce et spécialisée, médicale et paramédicale (kinésithérapeute, ergothérapeute, psychologue...)
- Assurer un accompagnement global du patient et de sa famille.

### **6.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)**

Chaque étape du développement, et chaque phase difficile, nécessitent un accompagnement. Il s'agit d'un processus continu. L'accompagnement des parents et des soignants de proximité par l'équipe pluridisciplinaire est indispensable. L'association de patients peut jouer un rôle dans cet

accompagnement. Un soutien psychologique doit être proposé au patient, à ses parents et, le cas échéant, à sa fratrie.

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. Elle implique de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital qui travaillent conjointement avec le médecin traitant et/ou le pédiatre.

La reconnaissance du handicap est nécessaire en fonction de ses conséquences sur la vie quotidienne du patient

## **6.3 Prise en charge**

### **6.3.1 Prise en charge des anomalies unguéales**

Il n'existe pas de thérapeutique particulière des anomalies des ongles, qui ne confèrent aucun handicap, à l'exception de l'aspect esthétique, et ne nécessitent pas de prise en charge chirurgicale. De petites « astuces » à visée esthétique peuvent parfois être proposées, comme le port de prothèses unguéales.

Il est également nécessaire de prendre en compte l'impact psychologique de ces anomalies, qui peut parfois être important, notamment à l'adolescence.

### **6.3.2 Prise en charge de l'atteinte articulaire**

La prise en charge de l'atteinte articulaire doit être débutée dès le diagnostic, car sa précocité, même chez l'enfant âgé de moins de 3 ans et en l'absence de gêne fonctionnelle, est un gage de meilleurs résultats fonctionnels<sup>17</sup>.

#### **a) Prise en charge médicale :**

*La place de la prise en charge pharmacologique* est limitée dans le NPS. Elle se borne actuellement au traitement antalgique en cas de douleur :

- Le paracétamol est utilisé de façon occasionnelle pour le traitement des douleurs persistantes
- Les AINS doivent être évités en raison du risque de toxicité rénale. Ils ne peuvent être utilisés qu'après avis du néphropédiatre ou du néphrologue (selon l'âge du patient) et seulement en traitement de courte durée, en l'absence de syndrome néphrotique, de déshydratation et d'association à un autre produit néphrotoxique ou vasoactif (inhibiteur de l'enzyme de conversion – IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 – ARA2)
- La prescription d'autres molécules ayant une possible action antalgique, dont les avantages et risques<sup>13,38,55</sup> doivent être évalués au cas par cas par un spécialiste, ne peut être envisagée que sur avis et suivi d'un médecin d'un centre de prise en charge de la douleur connaissant bien le NPS.

*Prise en charge non pharmacologique* : une prise en charge active par kinésithérapie et ergothérapie s'impose dès le plus jeune âge afin de renforcer les muscles pour limiter au *maximum* l'instabilité articulaire et apprendre au patient à compenser d'éventuelles limitations articulaires. La rééducation est à poursuivre à l'âge adulte afin d'éviter le déconditionnement et pour entretenir les mobilités articulaires.

### **b) Prise en charge chirurgicale :**

La réalisation d'une imagerie par IRM permet de préciser les anomalies anatomiques et, parfois de proposer une solution chirurgicale, comme, par exemple, la résection de la *plica synoviale* gênant le positionnement correct de la patella dans la gouttière trochléenne, et/ou le recentrage du quadriceps permettant la réaxation de la patella<sup>39</sup>.

#### *Au niveau des genoux*

Un diagnostic précoce avec un réalignement de la patella devrait être réalisé entre 2 et 3 ans pour de meilleurs résultats<sup>50</sup>. En effet, dans les cas négligés, les interventions chirurgicales sont plus extensives et le remodelage articulaire moins important. La difficulté est de réaliser le diagnostic avant l'ossification de la patella, la rendant invisible sur les radiographies, mais visible à l'IRM ou à l'échographie. Si l'examen clinique ne permet pas d'évaluer la patella, la réalisation d'une imagerie (échographie ou IRM) doit donc être précoce afin de préciser les anomalies anatomiques et, si nécessaire, de proposer une solution chirurgicale adaptée.

Le traitement chirurgical est basé sur les anomalies anatomiques. L'objectif est d'obtenir une patella centrée avec une bonne course dans la gorge trochléenne<sup>39</sup>. Il n'y a pas de consensus sur la chirurgie la plus efficace. Si une résection précoce de la bande synoviale peut être théoriquement suffisante<sup>31</sup>, des traitements complémentaires de réalignement de la patella peuvent être nécessaires<sup>43</sup>. Différentes techniques chirurgicales sont ainsi décrites en fonction des présentations cliniques et de l'âge des enfants. Le terme de chirurgie « à la carte », allant pas à pas dans la stratégie chirurgicale, est ainsi souvent employé pour corriger les différentes anomalies anatomiques rencontrées<sup>41,43</sup>.

Le traitement chirurgical débute par une libération latérale du *retinaculum* et de la capsule, puis par une libération du quadriceps, pour le recentrer s'il est latéralisé, ou pour l'allonger dans les raideurs en extension<sup>66</sup>. Les libérations peuvent être proximales, distales ou bipolaires. Pour les rétractions en flexion, la libération des tissus mous peut associer un allongement des muscles ischio-jambiers et une capsulotomie postérieure. Différentes techniques existent également pour axer le tendon patellaire dans l'objectif d'améliorer la course patellaire et de diminuer les forces de contact fémoro-patellaires : division longitudinale du tendon patellaire puis transfert médial ou antéro-médialisation du tubercule tibial<sup>41</sup>. En cas de luxation persistante de la patella, une plastie du muscle vaste médial peut être réalisée, associée le plus souvent à une reconstruction du ligament fémoro-patellaire médial (MPFL, *Medial Patello Femoral Ligament*) en épargnant la physe chez ces enfants souvent très jeunes. Une ostéotomie fémorale ou une modulation de croissance, selon l'âge, peuvent être indiquées pour corriger des déviations résiduelles ou des troubles rotationnels.

#### *Au niveau des coudes*

La plupart des patients ont spontanément une bonne fonction sans nécessiter d'intervention chirurgicale<sup>52</sup>, mais certains d'entre eux sont gênés par le défaut de mobilité en extension et en pronosupination, mais également par le *pterygium* des coudes et sont en demande d'une correction en raison de douleurs ou, parfois, à visée essentiellement esthétique. La résection de la tête radiale en fin de croissance, quand la maturation du squelette osseux est acquise, peut améliorer les douleurs et la déformation, mais elle n'améliore en général pas les mobilités<sup>66</sup>. Les procédures de reconstruction du coude sont donc rarement indiquées. Elles peuvent être éventuellement envisagées en cas de rétraction bilatérale en flexion supérieure à 45° avec

retentissement sur l'autonomie, à confirmer par un bilan ergothérapeutique. Une libération chirurgicale antérieure peut alors contribuer à diminuer le *flessum*.

#### *Au niveau des pieds*

L'objectif de la prise en charge orthopédique est d'obtenir un pied plantigrade permettant la marche et le chaussage. Lorsque la chirurgie est indiquée, les procédures devraient être réalisées relativement tôt pour n'associer que libération des parties molles et transferts tendineux éventuels afin d'éviter des chirurgies plus lourdes comprenant des ostéotomies ou des arthrodèses.

#### *Autres anomalies*

Les cornes iliaques sont asymptomatiques. N'ayant aucun effet sur la marche, elles ne nécessitent aucune prise en charge chirurgicale.

Les éventuelles anomalies au niveau des hanches : *coxa valga* radiologique, déformation en rotation externe du fémur ou luxation de hanche, nécessitent une prise en charge précoce.

Il en est de même des anomalies rachidiennes, à type de scoliose thoraco-lombaire, qui peuvent également nécessiter une surveillance et un traitement adapté.

Les atteintes des épaules ne sont habituellement pas du ressort d'un traitement chirurgical mais peuvent faire l'objet de soins de rééducation.

### **6.3.3 Prise en charge rénale**

Dès le diagnostic, les molécules potentiellement néphrotoxiques (comme les AINS) ne doivent être utilisées qu'après avis du néphropédiatre ou du néphrologue et des règles de néphroprotection non médicamenteuses doivent être instaurées (normalisation des apports sodés et protéiques, maîtrise du surpoids, contre-indication du tabagisme).

A un stade plus évolué, un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou par antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 est proposé à titre antiprotéinurique et néphroprotecteur. Un traitement conservateur de la maladie rénale chronique est instauré selon le débit estimé de filtration glomérulaire, et notamment lorsqu'il devient inférieur à 60 mL/min pour 1,73 m<sup>2</sup>.

L'évolution vers une insuffisance rénale terminale, nécessitant le recours à la greffe rénale ou à la dialyse est rare. La maladie ne récidive pas sur le greffon après transplantation rénale.

### **6.3.4 Prise en charge ophtalmologique**

En cas d'hypertonie oculaire ou de glaucome avéré chez un patient présentant un NPS, la prise en charge thérapeutique et le suivi sont identiques à ceux de l'hypertonie oculaire ou du glaucome primitif à angle ouvert.

Le traitement repose donc sur la prescription de collyres hypotonisants et la trabéculoplastie au laser ou la chirurgie en cas de glaucome non contrôlé ou lors d'intolérance au traitement médical.

### **6.3.5 Prise en charge de l'atteinte osseuse**

Une supplémentation en vitamine D est éventuellement proposée en fonction des résultats du bilan initial<sup>59</sup>.

En cas d'ostéoporose densitométrique, en particulier en cas de fractures spontanées ou pour un faible traumatisme, un avis d'expert dans les maladies osseuses est indiqué afin d'évaluer l'indication d'un traitement anti-ostéoporotique dans ce contexte particulier. Cette décision est prise



au cas par cas, en fonction des facteurs de risque de chaque patient, de la localisation de la fracture et de son ancienneté. Il n'y a pas de donnée sur l'utilisation des traitements médicamenteux de l'ostéoporose chez les patients atteints de NPS.

### **6.3.6 Prise en charge des anomalies dentaires**

Une attention particulière doit être apportée, dès la petite enfance, à l'hygiène et la santé bucco-dentaires, compte tenu d'une potentielle fragilité. L'éducation au brossage des dents, effectué par un parent et ensuite supervisé, est à mettre en place précocement. L'utilisation de dentifrice fluoré est à proposer.

Des visites régulières, 2 à 4 fois par an, chez le chirurgien-dentiste sont indispensables et ceci dès l'apparition des premières dents. Une prise en charge à visée préventive (vernis fluoré, scellement des sillons...) est recommandée.

S'ils le jugent nécessaire, le chirurgien dentiste et/ou le CRMR adressent le patient à une consultation hospitalière spécialisée

### **6.3.7 Prise en charge de la douleur et des problèmes vasomoteurs**

Une prise en charge dans un centre de prise en charge de la douleur en lien avec un service de rééducation dédié à l'enfant ou à l'adulte, selon l'âge du patient, est fortement conseillée dès le diagnostic. Elle permettra la mise en place des moyens de prévention (antalgiques avant l'effort ou l'activité physique, aide par kinésithérapie, ergothérapie, orthèses, hypnose...).

Les antalgiques potentiellement néphrotoxiques (AINS), s'ils s'avèrent nécessaires, ne sont prescrits qu'après avis du néphropédiatre ou du néphrologue (selon l'âge du patient) et seulement en traitement de courte durée, en l'absence de syndrome néphrotique, de deshydratation et d'association à un autre produit néphrotoxique ou vasoactif (inhibiteur de l'enzyme de conversion – IEC, antagonistes des récepteurs de l'angotensine 2 – ARA2).

La prescription d'autres molécules ayant une possible action antalgique, dont les avantages et risques<sup>13,38,55</sup> doivent être évalués au cas par cas par un spécialiste, ne peut être envisagée que sur avis et suivi d'un médecin d'un centre de prise en charge de la douleur connaissant bien le NPS.

Un éventuel syndrome de Raynaud répond à la prise en charge habituelle de cette symptomatologie. Le tabac et les bêtabloquants sont fortement déconseillés. La protection contre le froid et l'humidité (port de gants de soie, de moufles, chaussettes chaudes), l'éviction de tout contact avec les objets froids et tout changement brusque de température ainsi que les traumatismes locaux sont recommandés.

En cas de neuropathie sous-jacente, la prise en charge est réalisée par l'équipe de neuropédiatrie ou neurologie d'adultes.

### **6.3.8 Prise en charge psychologique et neurologique**

L'accompagnement psychologique du patient est essentiel dans cette pathologie chronique, notamment aux étapes charnières de la vie (entrée à l'école, adolescence, orientation professionnelle, couple, désir d'enfant ...).

Le psychologue est attentif au vécu des interactions sociales négatives durant l'enfance (regards critiques, moqueries) qui peuvent activer un sentiment de rejet social et impacter durablement l'acceptation de soi jusqu'au cours de l'adolescence.

A l'âge adulte, le psychologue doit être plus vigilant concernant le sentiment d'incertitude du patient dans différents domaines (acceptation de sa situation par un partenaire et par la belle-famille, dilemmes liés au désir d'enfant avec le risque qu'il soit atteint, devenir et qualité de vie des générations futures...). Par conséquent, une évaluation psychologique doit être régulièrement proposée au patient et pouvoir, au cas par cas, se prolonger le cas échéant par un suivi.

Une attention particulière doit être apportée à d'éventuels troubles du comportement ou de l'humeur, qui pourraient évoquer un trouble du déficit attentionnel avec ou sans hyperactivité ou un syndrome dépressif. Au moindre doute, le patient doit être adressé à un pédopsychiatre ou un psychiatre.

Si le patient est un enfant, la prise en charge psychologique de ses parents peut se révéler également importante (sentiment de culpabilité ...).

Le recours aux séances d'éducation thérapeutique (ETP) dédiées soit aux patients porteurs de malformations des membres, soit aux patients porteurs d'anomalies génétiques souffrant du « regard des autres » peut s'avérer d'une aide particulièrement utile. En effet, l'éducation thérapeutique, qui vise à « aider les patients et leur entourage à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique », constitue désormais une dimension de l'activité de soins. Les différents professionnels de santé impliqués dans les séances d'ETP, dans lesquelles ils interviennent au moyen d'actes individuels ou par une éducation de groupe veillent à la bonne compréhension et à l'implication des patients atteints de NPS et de leurs proches.

### **6.3.9 Prise en charge des autres signes de NPS**

En fonction de la symptomatologie, le patient sera adressé à un ORL, un gastro-entérologue ou tout autre spécialiste pour la prise en charge d'éventuels troubles associés.

### **6.3.10 Prise en charge de la Grossesse chez une patiente atteinte de NPS**

**Avant la mise en route d'une grossesse**, une patiente atteinte de NPS doit être adressée :

- Au néphrologue pour bilan rénal et mise en place d'un suivi rapproché,
- A l'ophtalmologiste pour contrôle de la pression intraoculaire et, selon les cas, mise en place d'un suivi rapproché,
- Au généticien afin que lui soit réexpliquée, ainsi qu'à son conjoint, la probabilité de transmission de la pathologie à ses enfants (Cf. paragraphe 4 p12 et 5.8 p. 19).
- A un gynécologue-obstétricien spécialisé en pathologie maternelle pour discuter du mode de suivi de la grossesse et des risques éventuels liés aux différentes atteintes présentées par la patiente. Elle permettra la recherche d'autres facteurs de risque de prééclampsie, l'incidence de cette complication étant augmentée chez ces patientes (cf paragraphe suivant). Si un DPN a été proposé lors du conseil génétique, les techniques de réalisation du geste (biopsie de trophoblaste, amniocentèse) pourront être expliquées lors de cette consultation. Cette consultation préconceptionnelle aura lieu après l'évaluation de la patiente par les autres spécialistes afin d'avoir une synthèse des complications présentées par la patiente.

**Dès le début de la grossesse**, la future maman doit être adressée à une équipe obstétricale dans une maternité de niveaux 3 ou 2.

- Son néphrologue et son ophtalmologiste doivent être avertis du début de la grossesse et impliqués dans le suivi de la patiente,
- Une nouvelle consultation de Génétique doit lui être proposée ainsi qu'à son conjoint dès que possible. Si le couple le souhaite, la question d'un éventuel recours au DPN, avec ses implications et ses risques est évoquée lors de cette consultation, puis, le cas échéant, avec le CPDPN local. Il suppose que l'anomalie moléculaire à l'origine de la pathologie ait été préalablement identifiée.
- L'obstétricien, qui suit la patiente, doit être averti de sa pathologie et des risques associés afin de réaliser le bilan et le suivi adaptés :
  - Possibilité d'apparition d'une néphropathie glomérulaire en cours de grossesse ou de l'aggravation d'une néphropathie préexistante, avec risque dévolution vers un syndrome néphrotique. La patiente doit être adressée au néphrologue dès l'apparition d'une protéinurie.
  - Augmentation du risque de prééclampsie signalée dans plusieurs publications<sup>7,9</sup>. Dans la série de Sweeney<sup>60</sup>, 14/48 femmes enceintes ont présenté une pré-éclampsie, soit 29% *versus* 5% dans la population générale. Il faut donc rechercher les autres facteurs favorisants (nulliparité, PMA avec don d'ovocytes, grossesse multiple, âge supérieur à 35 ans, diabète, obésité, antécédents familiaux de prééclampsie ...) et instaurer, dès le début de la grossesse, une surveillance régulière (TA et recherche de protéinurie/hématurie)
  - Eventuelle étroitesse du bassin, qui, dans la série de Sweeney<sup>60</sup> a nécessité la réalisation d'une césarienne chez 7/48 patientes enceintes. Ce point n'a cependant pas été signalé dans d'autres séries.
  - Pour la surveillance échographique :
    - Du risque de 50% que l'enfant attendu soit atteint de la pathologie, quel que soit son sexe. Les signes cliniques les plus fréquents du NPS (anomalies des ongles, des patellas etc.) ne sont pas identifiables lors de l'échographie prénatale, ou le sont très tardivement<sup>24</sup>. Un éventuel DPN reposerait donc sur une analyse moléculaire après geste invasif (biopsie de villosités chorales). Cependant, l'examen par un échographiste de référence est recommandé à la recherche d'un éventuel *pterygium* des coudes et de pieds bots, dont la prévalence est augmentée parmi les patients atteints de NPS et de cornes iliaques, dont la mise en évidence lors de l'échographie du troisième trimestre de la grossesse a été décrite dans la littérature.
    - Du risque de retard de croissance intra utérin (RCIU), qui peut survenir en cas de néphropathie ou de prééclampsie associée. Si la patiente présente une néphropathie, une échographie supplémentaire vers 26 SA peut être proposée avec réalisation d'un Doppler utérin. La surveillance échographique sera ensuite adaptée à la croissance foetale
- Les équipes de pédiatrie en maternité doivent être averties en fin de grossesse afin qu'un examen attentif soit réalisé en salle de travail, puis au cours du séjour en maternité.
- Un soutien psychologique doit être proposé aux futurs parents au cours de cette période souvent angoissante pour eux.

### 6.3.11 Prise en charge sociale

En fonction de la symptomatologie, des adaptations peuvent se révéler nécessaires au cours de la scolarité, puis dans la vie professionnelle. Les CRMR et les équipes MPR ont, en leur sein, des assistantes sociales qui doivent être sollicitées pour l'obtention des aides qui seraient nécessaires.

C'est au sein de ces CRMR que sont indiqués au médecin traitant les éléments permettant de rédiger le protocole de soin pour la définition d'une Affection de Longue Durée (ALD) auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH).

A l'âge scolaire, l'assistante sociale est impliquée pour évaluer, en fonction du degré d'atteinte du patient, l'éventuelle justification de la mise en place d'un Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap (AESH) voire d'une Allocation d'Education de l'Enfant handicapé (AEEH). Ainsi un projet d'accueil individualisé (PAI) ou un projet personnalisé de scolarisation (PPS) peuvent être éventuellement envisagés au cours de la scolarité. Le recours à une Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire (ULIS) peut, parfois, s'avérer utile. **Il est cependant nécessaire de veiller à ne pas enfermer l'enfant dans sa pathologie et à lui permettre la meilleure intégration possible au sein de l'établissement scolaire.**

Une attention particulière est portée à l'orientation professionnelle.

A l'âge adulte, la médecine du travail sera sollicitée pour l'aménagement du poste de travail et, si nécessaire, une éventuelle Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH). On fera éventuellement appel au secteur social pour l'obtention des aides qui pourraient se révéler justifiées (cartes CMI-Stationnement / CMI-priorité personnes handicapées / CMI invalidité avec ou sans besoin d'accompagnement en cas de difficultés de mobilité), allocations (Allocation aux adultes handicapés – AAH ; Prestation de Compensation du Handicap – PCH), voire invalidité partielle ou totale.

Enfin, dans certaines situations, le CRMR pourra solliciter l'Equipe Relais Handicap Rares (ERHR) de son secteur.

## 6.4 Recours aux associations de patients

Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé dès que le diagnostic est posé, le choix devant rester au patient et ses parents.

L'association de patients NPS « Association du syndrome Nail-Patella » (<https://www.helloasso.com/associations/association-du-syndrome-nail-patella>) peut accompagner le patient et sa famille dans l'acceptation du diagnostic, le soutien psychologique et l'échange d'expérience.

## 7 Suivi

### 7.1 Objectifs

- Coordonner la prise en charge multidisciplinaire médicale et non médicale ;
- Surveiller l'apparition de complications ;
- Inciter à la prévention et 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 afin d'éviter l'interruption du suivi ;
- Prendre en charge le conseil génétique en cas de désir d'enfant.

## 7.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi est le plus souvent coordonné par le généticien ou un autre des spécialistes du centre de référence (CRMR) ou de compétence (CCMR) des filières de santé AnDDI-Rares (Anomalies du Développement de Cause Rares) ou OSCAR (Maladies osseuses constitutionnelles de causes rares). Le patient est également suivi de façon régulière par un pédiatre et/ou son médecin traitant ainsi que par un médecin MPR ou un rhumatologue connaissant bien le NPS, un médecin référent au sein d'un centre dédié à la prise en charge de la douleur, un néphropédiatre puis un néphrologue, un ophtalmologiste et un chirurgien dentiste. Un kinésithérapeute et un ergothérapeute seront associés à ce suivi.

Selon les éventuelles complications associées, peuvent intervenir d'autres spécialistes (orthopédiste, gastroentérologue, rhumatologue, angiologue, psychiatre, neuropédiatre ou neurologue).

Un suivi psychologique du patient et de sa famille est fortement recommandé.

Le généticien clinicien reste un interlocuteur privilégié afin d'optimiser la prise en charge de ce syndrome rare.

Le médecin de PMI et le médecin scolaire participent à la résolution des difficultés médico-sociales auxquelles peut être confronté l'enfant atteint de NPS. Les assistantes sociales interviennent à tout âge pour l'aide aux démarches administratives, le lien avec les instances médico-sociales, l'orientation professionnelle et l'information sur la législation par rapport au handicap.

## 7.3 Rythme et contenu des consultations

Le suivi médical fait appel à une équipe pluridisciplinaire dont la composition peut varier en fonction des besoins.

Une consultation annuelle dans un CRMR ou CCMR dédié aux anomalies du développement et syndromes malformatifs ou dans aux Maladies Osseuses Constitutionnelles (Cf. Annexe 3 ; p. 34-38) est recommandée pour coordonner les prises en charge. Elle permet d'évaluer de façon globale le développement, la scolarité/ intégration professionnelle, les gênes fonctionnelles liées aux malformations et aux complications éventuelles du syndrome, l'autonomie, la qualité de vie, la prise en charge rééducative du patient.

Elle permet également d'évaluer la connaissance de la maladie par les patients et/ou leur entourage et de rappeler l'intérêt du lien associatif (soutien, échange d'expérience...).

Elle doit être complétée de façon systématique par des consultations spécialisées adaptées à la problématique de chaque patient, selon une fréquence qui est déterminée par chaque spécialiste d'appareil, mais qui doit comporter :

- Au moins une fois par an une prise de la TA, une analyse d'urines à la recherche de protéinurie / hématurie (bandelette réactive) et évaluation du rapport albumine/créatinine sur la 1<sup>ère</sup> urine du matin ;

- Au moins une fois par an un examen ophtalmologique avec mesure de la pression intra-oculaire ;
- Au moins deux fois par an un examen dentaire ;
- Une surveillance osseuse clinique, biologique et densitométrique instaurée au cas par cas. En cas d'ostéoporose densitométrique, il paraît raisonnable de proposer une surveillance par densitométrie osseuse tous les 2 à 3 ans et de la réaliser tous les 3 à 5 ans en l'absence d'ostéoporose densitométrique.

Un suivi psychologique doit être proposé systématiquement au patient et à son entourage.

A la fin de l'adolescence, une transition avec les services d'adultes doit être mise en place afin d'éviter l'interruption du suivi.

## **7.4 Examens complémentaires**

Des examens sont réalisés selon l'évolution de la symptomatologie (ex : imagerie, bilan biologique avec contrôle régulier de la fonction rénale en cas d'atteinte rénale, densitométrie osseuse ...) et sont discutés avec les médecins spécialistes d'organe concourant à la prise en charge du patient.

## **7.5 Informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence**

Le personnel soignant qui prend en charge le patient dans un contexte d'urgence doit être informé du diagnostic de NPS, des malformations associées et d'une éventuelle atteinte rénale et/ou oculaire.

Toutes les thérapeutiques en cours (pour une éventuelle atteinte rénale et/ou oculaire, antalgiques, etc.) doivent être signalées au service d'urgence. Comme pour tout patient pris en charge dans ce contexte, l'attention doit être apportée à la prise en charge de la douleur.

Le carnet de santé ou le carnet de soin numérique sont des outils de liaison privilégiés entre les professionnels de santé : il est indispensable de le présenter aux services d'urgence.

## 8 Calendrier de prise en charge

### 8.1 Evaluation initiale (Cf. paragraphe 5.6 p. 16)

### 8.2 Suivi dans l'enfance :

- Tous les 6 mois :
  - Croissance ;
  - TA, si anormale au bilan initial ;
  - Examen dentaire.
- Tous les ans : consultation dans un CRMR ou CCMR dédié aux anomalies du développement ou aux MOC.
  - Evaluation orthopédique ;
  - Evaluation de la douleur ;
  - Bandelette réactive urinaire et évaluation du rapport albumine/créatinine sur la 1<sup>ère</sup> urine du matin ;
  - TA ;
  - Examen ophtalmologique avec mesure de la pression intra-oculaire ;
  - Evaluation psychologique ;
  - Mise en place des aides sociales si nécessaire ;
  - Proposition d'ETP.
- Tous les 3 ans : audiogramme (sauf en cas de déficit auditif constaté antérieurement)

### 8.3 Passage à l'âge adulte

- Consultation au sein du CRMR ou CCMR dédié aux anomalies du développement ou aux MOC ;
- Orientation professionnelle ;
- Densitométrie osseuse de référence ;
- Audiogramme

### 8.4 Suivi à l'âge adulte

- Tous les 6 mois :
  - Examen dentaire.
- Tous les ans :
  - Poids / taille / IMC ;
  - TA, bandelette réactive urinaire et évaluation du rapport albumine/créatinine sur la 1<sup>ère</sup> urine du matin ;
  - Examen ophtalmologique avec mesure de la pression intra-oculaire.
- Tous les 3 ans : consultation dans un CRMR ou CCMR dédié aux anomalies du développement ou aux MOC :
  - Densitométrie osseuse :
    - Tous les 2-3ans en cas d'ostéoporose densitométrique.
    - Tous les 3-5ans sinon ;
  - Evaluation orthopédique ;
  - Evaluation de la douleur ;
  - Créatininémie
  - Audiogramme ;
  - Evaluation psychologique ;
  - Mise en place des aides sociales si nécessaire.

## Annexe 1. Iconographie

Figure 1 : Anomalie des ongles : à gauche : aspect typique en triangle de la lunule. A droite : dysplasie unguéale sévère au niveau du pouce.



Figure 2 : Anomalie des rotules (absentes sur les radiographies de gauche et hypoplasique sur celle de droite)



Figure 3 : Cornes iliaques





## Annexe 2. Liste des participants

- **Ce travail a été co-coordonné par**

- Pr. Sylvie MANOUVRIER, Coordonnatrice du Centre de référence « Anomalies du développement et Syndromes Malformatifs », CHU de Lille, site coordinateur de la région Nord-Ouest.
- Pr Valérie CORMIER-DAIRE, Coordonnatrice du Centre de référence des maladies osseuses constitutionnelles de l'Institut Imagine, Paris.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

- **Rédactrice de la trame**

- Pr Sylvie MANOUVRIER ; Généticienne. Clinique de Génétique Médicale et Faculté de Médecine, Université de Lille, Lille

- **Rédacteurs associés pour leurs expertises**

- Pr. Valérie CORMIER-DAIRE ; Généticienne. Centre de référence des maladies osseuses constitutionnelles, Institut Imagine, Paris.
- Pr. Pascal ANTOINE ; Psychologue. UMR 9193 - Sciences cognitives et sciences affectives – SCALAB. Faculté de psychologie, Université de Lille.
- Dr Manon BACHY ; Chirurgien orthopédiste de l'enfant. Service de Chirurgie Orthopédique et Réparatrice de l'enfant, Faculté de Médecine Sorbonne Université.
- Pr. Agnès BLOCH-ZUPAN ; Chirurgien dentiste. Centre de Référence des Maladies rares orales et dentaires O-Rares, Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, et réseau O-Rares. Membre de la filière TETECO (Coordination Pr. Marie-Cécile Manière) <https://www.tete-cou.fr/>
- Pr. Nathalie BOUTRY ; Radiopédiatre. Service d'imagerie de l'enfant. CHU de Lille
- Dr Emmanuelle BRASNU DE CENIVAL ; Ophtalmologiste, Centre Hospitalier National Ophtalmologique des Quinze-Vingts, Paris.
- Dr Roseline CAUMES ; Neuropédiatre, Clinique de Génétique Guy Fontaine. CHU de Lille.
- Pr Pierre COCHAT ; Rhumatologue. Service de néphrologie-rhumatologie-dermatologie pédiatriques – Néphrologie. CHU de Lyon HCL - Centre de référence des maladies rénales et phosphocalciques rares (Néphrogones) - Site coordonnateur Lyon.
- Pr Véronique DEBARGE ; Gynécologue-obstétricienne. Service de Médecine Fœtale et Centre Pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN. CHU de Lille.
- Pr Frank FITOUSSI ; Chirurgien orthopédiste de l'enfant. Service de Chirurgie Orthopédique et Réparatrice de l'enfant, Faculté de Médecine Sorbonne Université.
- Dr Michael FRANK ; Cardiologue. Centre de référence des maladies vasculaires rares, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris.
- Dr Eugénie KOUMAKIS ; Rhumatologue. Service de Rhumatologie. Centre de Référence des maladies osseuses constitutionnelles, site constitutif Hôpital Cochin et Centre de Référence des maladies du métabolisme phosphocalcique, site constitutif, Hôpital Cochin, Paris.
- Pr Serge PERROT ; Spécialiste de la douleur. Service de Rhumatologie, Hôpital Cochin Paris.
- Dr Alice TAQUET ; MPR. Centre de rééducation Marc Sautelet Villeneuve d'Ascq et CHU de Lille.

- **Groupe de travail multidisciplinaire de relecture** (*Les coordonnées sont détaillées dans l'annexe 3 p. 34*)

#### **Coordonnateurs des CRMR coordonnateurs de la filière AnDDI-Rares :**

- Pr. Patrick EDERY Coordonnateur du CRMR anomalies du développement Région Sud-Est . CHU de Lyon : Service de Génétique Médicale.
- Pr. Didier LACOMBE Coordonnateur du CRMR anomalies du développement Région Sud-Ouest Occitanie. CHU de Bordeaux. Service de Génétique Médicale.
- Pr. Sylvie ODENT. Coordinatrice du CRMR anomalies du développement Région Ouest. CHU de Rennes, Service de Génétique médicale.
- Pr. Laurence OLIVIER-FAIVRE. Coordinatrice du CRMR anomalies du développement Région Est. CHU de Dijon. Centre de Génétique.
- Pr. Alain VERLOES Coordonnateur du CRMR anomalies du développement Région Ile de France. CHU Robert Debré. Département de Génétique.

#### **Autres membres de la filière AnDDI-rares :**

- Dr Séverine AUDEBERT-BELLANGER Coordinatrice du CCMR anomalies du développement. CHU de Brest.
- Pr. Martine DOCO-FENZY, Coordinatrice du CCMR anomalies du développement Région Est. CHU de Reims. Service de Génétique.
- Pr. Brigitte GILBERT-DUSSARDIER, Coordinatrice du CCMR anomalies du développement Région Sud-Ouest Occitanie. CHU de Poitiers ; Service de Génétique Médicale.
- Dr Elise SCHAEFER, Coordinatrice du CCMR anomalies du développement Région Est. CHU de Strasbourg. Service de Génétique Médicale,
- Pr. Annick TOUTAIN. Coordinatrice du CRMR Anomalies du développement. Région Ouest. CHU de Tours. Service de Génétique.
- Dr Sandra WHALEN, Coordinatrice du CCMR anomalies du développement Région Ile de France. Hôpital d'enfants Armand Trousseau Paris. Unité de Génétique clinique.

#### **Membres de la filière OSCAR :**

- Pr. Françoise DEBIAIS Coordinatrice du CCMR des Maladies osseuses constitutionnelles. CHU de Poitiers.
- Dr Anne DIEUX. Coordinatrice du CCMR des Maladies osseuses constitutionnelles. CHU de Lille
- Pr. Pierre JOURNEAU. Coordonnateur du CCMR des Maladies osseuses constitutionnelles. CHU de Nancy.
- Dr Massimiliano ROSSI. Coordonnateur du CCMR des Maladies osseuses constitutionnelles. CHU de Lyon.
- Dr Julien VAN-GILS. Coordonnateur du CCMR des Maladies osseuses constitutionnelles. CHU de Bordeaux.

#### **Association du syndrome Nail-Patella et patients :**

Mr Marc THIELLET, président de l'Association du syndrome NailPatella

Patients relecteurs : Mme Kathy BOUCKAERT, Mr Alexandre DENYS, Mme Andrée GODEAU

**Déclarations d'intérêt** Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

## Annexe 3. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

### ➤ Centres de référence et de compétence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs

Site de la filière AnDDI-Rares : <http://www.anddirares.org>

- **Région Ile de France (Coordonnateur Pr. Alain VERLOES) :**

**CRMR Coordonnateur** **CHU Robert Debré.** Département de Génétique.  
37 Boulevard Sérurier, 75019 Paris. Tel 01.40.03.53.42.

**CRMR constitutifs :** **APHP Necker** : Pr. Jeanne Amiel. Service de Génétique médicale.  
Hôpital Necker. 149 Rue de Sèvres, 75015 Paris. Tel : 01.44.49.51.53.

**CH de Poissy** : Dr Rodolphe Dard. Service de Génétique médicale.  
Hôpital intercommunal de Poissy-St Germain. 10 Rue du Champ Gaillard,  
78300 Poissy. Tel : 01.39.27.47.00 et 01.49.09.55.43.

**APHP Trousseau /Pitié Salpêtrière** : Dr Sandra Whalen. Unité de Génétique clinique. Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau. 26 avenue du Docteur Arnold Netter. 75012 Paris Cedex 12. Tel : 01.44.73.67.27.

**APHP Kremlin-Bicêtre** : Pr. Judith Melki. Service de Génétique médicale.  
Hôpital Bicêtre. 78 Rue du Général Leclerc. 94270 Le Kremlin-Bicêtre. Tel : 01.45.21.21.21.

**CCMR :** **CHU Paris Seine-Saint-Denis** : Dr Andrée Delahaye-Duriez. Service de Biologie de la reproduction. Hôpital Jean Verdier. Avenue du 14 juillet. 93140 Bondy. Tel : 01.48.02.68.96

**CH intercommunal de Créteil** : Dr Daniel Amram. Unité de Génétique.  
40 Avenue de Verdun. 94010 Créteil Cedex. Tel : 01.45.17.50.05.

**CHU IdF Ouest** : Pr. Dominique Germain Service de Génétique Médicale.  
Hôpital Raymond Poincaré. 104 boulevard Raymond Poincaré. 92380 Garches. Tel : 01.47.10.44.38.

**CHU de Guadeloupe** : Dr Marylin Port-Lis. Service de Génétique médicale.  
Route de Chauvel. BP 465. 97159 Pointe à Pitre. Tel : 05.90.89.14.95.

- **Région Sud-Ouest Occitanie Réunion (Coordonnateur Pr. Didier LACOMBE) :**

**CRMR Coordonnateur** **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.

**CRMR constitutifs :** **CHU de Montpellier** : Pr David Geneviève. Service de Génétique médicale.  
Hôpital Arnaud-de-Villeneuve. 371 Av. du Doyen Gaston Giraud, 34090 Montpellier. Tel : 04.67.33.66.98.

**CHU de La Réunion** : Pr. Bérénice Doray. Service de Génétique médicale.  
Centre hospitalier Félix-Guyon. Allée des Topazes, 97405 Saint-Denis. Tel : 02.62.90.50.50.

- CCMR :** **CHU de Martinique :** Dr Elisabeth Sarrazin. Unité de neuromyologie. Hôpital P. Zobda-Quitman. Route de Chateauboeuf. CS 90632. 97261 Fort de France Cedex. Tel : 05.96.75.84.00.
- CHU de Nîmes :** Dr Philippe Khau Van Khien. Génétique Médicale. Hôpital Carémeau. Place du Pr. Robert Debré. 30029 Nîmes Cedex 9. Tel : 04.66.68.41.60.
- CHU de Poitiers :** Pr. Brigitte Gilbert-Dussardier. Service de Génétique médicale. CHU. 2 Rue de la Milétrie. CS 90577. 86000 Poitiers. Tel : 05.49.44.39.22.
- CHU de Toulouse :** Dr Nicolas Chassaing. Service de Génétique médicale. Hôpital Purpan. 330 avenue de Grande-Bretagne. TSA 40031. 31059 Toulouse Cedex 9. Tel : 05.67.69.03.99.
- **Inter région Nord-Ouest (Coordonnateur Pr. Sylvie MANOUVRIER) :**

**CRM Coordonnateur CHU de Lille.** Clinique de Génétique médicale. Hôpital Jeanne de Flandre, Rue Eugène Avinée, 59037 Lille Cedex. Tel 03.20.44.49.11. [clad@chru-lille.fr](mailto:clad@chru-lille.fr)

**CRM constitutifs :** **CHU d'Amiens :** Dr Gilles Morin. Service de Génétique médicale, Hôpital Nord 2 Place Victor Pauchet, 80080 Amiens. Tel 03.22.08.75.80.

**CHU de Caen :** Dr Marion Gérard. Service de Génétique médicale. Avenue de la Côte de Nacre, 14000 Caen. Tel : 02.31.06.31.06.

**CHU de Rouen :** Dr Alice Goldenberg. Service de Génétique médicale 37 Boulevard Gambetta, 76000 Rouen. Tel : 02.32.88.89.90.

**CCMR :** **CH du Havre :** Dr Valérie Layet. Service de génétique médicale. Hôpital Jacques Monod. 29 Avenue Pierre Mendès France. BP 24. 76083 Le Havre Cedex. Tel : 02.32.73.37.90.

**Centre de Rééducation Marc Sautelet :** Dr Alice Taquet. SSR Pédiatrique Marc Sautelet. 10 rue du Petit Boulevard BP 20127. 59653 Villeneuve d'Ascq Cedex. Tel : 03.28.80.07.70.
  - **Région Ouest (Coordonnateur Pr. Sylvie ODENT) :**

**CRM Coordonnateur** CHU de Rennes, Service de Génétique médicale. Hôpital Sud. 16, boulevard de Bulgarie. BP 90347. 35203 Rennes Cedex 2. Tel 02.99.26.67.44.

**CRM constitutifs :** **CHU Angers :** Pr. Dominique Bonneau. Service de Génétique médicale. 4 Rue Larrey, 49933 Angers. Tel : 02.41.35.38.83

**CHU Nantes :** Dr Bertrand Isidor. Service de Génétique médicale. Hôpital Mère-Enfant. 38 Boulevard Jean Monnet, 44093 Nantes. Tel : 02.40.08.32.45

**CHU Tours :** Pr. Annick Toutain. Service de Génétique. Hôpital Bretonneau. 2 Boulevard Tonnellé, 37044 Tours Cedex 9. Tel : 02.47.47.47.99. [ce.genet@chu-tours.fr](mailto:ce.genet@chu-tours.fr)

**CCMR :** **CHU de Brest :** Dr Séverine Audebert-Bellanger. Service de Génétique Clinique. Hôpital Morvan. 2 Avenue Foch. 29609 Brest Cedex. Tel : 02.98.22.34.77.

**CH du Mans :** Dr Radka Stoeva. Génétique médicale 194 Avenue Rubillard. 72037 Le Mans Cedex 9. Tel : 02.43.43.27.39.

- **Région Est (Coordonnateur Pr. Laurence OLIVIER-FAIVRE) :**

**CRM Coordonnateur** **CHU de Dijon.** Centre de Génétique. Hôpital d'enfants.  
10 Boulevard Mal de Lattre de Tassigny. BP 77908 -21079 Dijon Cedex. Tel : 03.80.29.53.13.

**CRM constitutifs :** **CHU de Nancy :** Pr. Bruno Leheup. Service de Génétique Médicale.  
Maternité régionale Adolphe Pinard. 10 Rue du Docteur Heydenreich.  
54042 Nancy Cedex. Tel : 03.84.34.43.76.

**CHU de Reims :** Pr. Martine Doco-Fenzy. Service de Génétique. Hôpital  
Maison Blanche. 45 Rue Cognacq-Jay 51092 Reims Cedex. Tel :  
03.26.78.90.03

**CHU de Strasbourg :** Dr Elise Schaefer. Service de Génétique Médicale  
Hôpital de HautePierre. Avenue Molière. 67098 Strasbourg Cedex. Tel :  
03.88.12.81.20

**CCM :** **CHU de Besançon :** Pr. Lionel VanMaldergem. Centre de Génétique  
humaine. Hôpital Saint-Jacques. 2 Place Saint-Jacques. 25030 Besançon  
Cedex. Tel : 03.81.21.81.87.

- **Région Sud-Est (Coordonnateurs : Pr. Patrick EDERY) :**

**CRM Coordonnateur** **CHU de Lyon :** Service de Génétique Médicale. Hôpital Femme Mère Enfant  
Groupement Hospitalier Est (GHE). 59 boulevard Pinel. 69 677 Bron.  
Tel : 04.27.85.55.73.

**CRM constitutifs :** **CHU de Clermont-Ferrand :** Dr Christine Francannet. Service de Génétique  
Médicale. CHU Estaing. 1 place Lucie Aubras. 63003 Clermont-Ferrand  
Cedex 2. Tel : 04.73.75.06.53

**CHU de Grenoble :** Dr Julien Thévenon. Service de Génétique Médicale.  
Hôpital Couple Enfant. Avenue Maquis du Grésivaudan, 38700 La Tronche.  
Tel : 04.76.76.72.85

**CHU de Marseille :** Pr Nicole Philip. Département de Génétique Médicale.  
Hôpital de la Timone. 278 Rue Saint-Pierre, 13005 Marseille. Tel :  
04.91.38.67.49.

**CCM :** **CHU de Saint Etienne :** Dr Renaud Touraine. Service de Génétique. Hôpital  
Nord. Avenue Albert Raimond. 42270 Saint-Priest-en-Jarez. Tel :  
04.77.82.81.16.

**CH de Toulon :** Dr Patrick Collignon. Service de Génétique. Hôpital Sainte  
Musse. 54 rue Sainte Claire Deville. BP1412. 83056 Toulon Cedex. Tel :  
04.94.14.50.05.

**CH de Nice :** Dr Damien Haye. Service de Génétique médicale. Hôpital  
l'Archet. 151 Route de Saint-Antoine. 06200 Nice. Tel : 04.92.03.62.43)

➤ **Centres de référence et de compétence pour les pathologies osseuses constitutionnelles (MOC)**

Site de la filière OSCAR : <https://www.filiere-oscar.fr/>

- **Centre coordonnateur Maladies osseuses constitutionnelles : Pr. Valérie CORMIER-DAIRE**

Service de Génétique médicale. Hôpital Necker - Enfants Malades  
149 rue de Sèvres. 75015 Paris. Tel : 01.42.19.27.13. [cr.moc@nck.aphp.fr](mailto:cr.moc@nck.aphp.fr)

- **CRMR constitutifs :** **APHP Cochin** Pr. Christian Roux. Service de Rhumatologie. Hôpital Cochin.  
27 rue du Fbg Saint-Jacques. 75014 Paris. Tél : 01.58.41.25.84.  
**APHP Lariboisière.** Pr. Martine Cohen-Solal. INSERM UMR 1132 - BIOSCAR -  
Biologie de l'os et du cartilage. Hôpital Lariboisière. 2 rue Ambroise Paré.  
75010 Paris. Tél : 01.49.95.88.25.
- **CCMR :**
  - CHU d'Amiens-Picardie :** Dr Gilles Morin  
Service de Génétique médicale. Hôpital Nord 2 Place Victor Pauchet, 80080  
Amiens. Tel 03.22.08.75.80.
  - CHU de Bordeaux :** Dr Julien Van-Gils.  
Service de génétique médicale. Place Amélie Raba-Léon.  
33076 Bordeaux Cedex. Tel : 05.57.82.03.63
  - CHU de Caen :** Dr Alexandra Desdoits  
Service de Chirurgie pédiatrique orthopédique. Avenue de la Côte de Nacre.  
14033 Caen Cedex 9. Tel : 02.31.06.44.86
  - CHU de Clermont-Ferrand :** Dr Christine Francannet. Service de Génétique  
Médicale. CHU Estaing. 1 place Lucie Aubras. 63003 Clermont-Ferrand  
Cedex 2. Tel : 04.73.75.06.53
  - CHU de Dijon Bourgogne :** Dr Sébastien MOUTTON  
Centre de génétique, Hôpital d'enfants  
10 Boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny. 21079 Dijon Cedex. Tel  
03.80.29.53.13.
  - CHU de Grenoble :** Dr Julien Thévenon. Service de Génétique Médicale.  
Hôpital Couple Enfant. Avenue Maquis du Grésivaudan, 38700 La Tronche.  
Tel : 04.76.76.72.85
  - CHU de la Réunion :** Dr Jean-Luc Alessandri. Service de Génétique médicale.  
Centre hospitalier Félix-Guyon. Allée des Topazes, 97405 Saint Denis Cedex.  
Tel : 02.62.90.50.50.
  - CHU de Lille :** Dr Anne Dieux-Coeslier. Clinique de Génétique médicale.  
Hôpital Jeanne de Flandre, rue Eugène Avinée, 59037 Lille Cedex. Tel  
03.20.44.49.11.
  - Hospices Civils de Lyon :** Dr Massimiliano Rossi Service de Génétique  
médicale. Hôpital Femme Mère Enfant. Groupement Hospitalier Est (GHE).  
59 boulevard Pinel. 69 677 Bron.  
Tel : 04.27.85.55.73.
  - CHU de Marseille :** Dr Sabine Sigaudy. Département de Génétique  
médicale. Hôpital de la Timone. 278 Rue Saint-Pierre, 13005 Marseille. Tel :  
04.91.38.67.49.
  - CHU de Montpellier :** Dr Marjolaine Willems. Service de Génétique  
médicale. Hôpital Arnaud-de-Villeneuve. 371 Av. du Doyen Gaston Giraud,  
34090 Montpellier. Tel : 04.67.33.66.98.
  - CHU de Nancy :** Pr Pierre Journeau. Service de Chirurgie orthopédique  
infantile. Hôpital d'Enfants de Brabois. Allée du Morvan. 54511  
Vandoeuvre-Lès-Nancy Cedex. Tel : 03.83.15.47.07.
  - CHU de Nantes :** Dr Bertrand Isidor. Service de Génétique médicale.

Hôpital Mère-Enfant. 38 Boulevard Jean Monnet, 44093 Nantes. Tel : 02.40.08.32.45

**CHU de Nice** : Dr Damien Haye. Service de Génétique médicale. Hôpital l'Archet. 151 Route de Saint-Antoine. 06200 Nice. Tel : 04.92.03.62.43)

**AP-HP, Hôpital d'Enfants Trousseau.** Dr Véronique Forin. Service de Médecine physique et réadaptation fonctionnelle pédiatrique. 26 avenue du Docteur Arnold Netter. 75012 Paris Cedex 12. Tel : 01.44.73.68.51.

**CHU de Poitiers** : Pr Françoise Debais. Service de rhumatologie. 2, Rue de la Milétrie. 86000 Poitiers. Tel : (05.49.44.49.48.

**CHU de Rennes** : Dr Mélanie Fradin. Service de Génétique médicale. Hôpital Sud. 16 boulevard de Bulgarie. BP 90347. 35203 Rennes Cedex 2. Tel 02.99.26.67.44.

**CHU de Rouen** Dr Alice Goldenberg. Service de Génétique médicale 37 Boulevard Gambetta, 76000 Rouen. Tel : 02.32.88.89.90.

**CHU de St Etienne** : Dr Isabelle Courtois Service de Médecine Physique et Réadaptation. Hôpital Bellevue. 25 Boulevard Pasteur. 42055 Saint-Étienne Cedex 2. Tel : 04.77.12.76.73.

**CHU de Strasbourg** : Dr Elise Schaeffer. Service de Génétique Médicale Hôpital de Hautepierre. Avenue Molière. 67098 Strasbourg Cedex. Tel : 03.88.12.81.20

**CHU de Toulouse** : Dr Thomas Edouard Service de Pédiatrie-Endocrinologie. Hôpital des Enfants. 330, avenue de Grande Bretagne. TSA 70034. 31059 Toulouse Cedex 9. Tel : 05.34.55.85.46/56)

**CHU de Tours** : Pr Thierry Odent Service de Chirurgie orthopédique et traumatologique. Hôpital Clocheville. 49 Boulevard Béranger. 37044 Tours Cedex 9. Tel : 02.47.47.38.22.

➤ **Association de patients : Association du syndrome Nail-Patella**

Mail : [asso.nailpatella@orange.fr](mailto:asso.nailpatella@orange.fr)

Site internet : <https://www.helloasso.com/associations/association-du-syndrome-nail-patella>

Facebook : <https://www.facebook.com/associationnailpatella>

## Annexe 4 : Références bibliographiques

1. F Afshinnia, B Sundaram, et al. Evaluation of Characteristics, Associations and Clinical Course of Isolated Spontaneous Renal Artery Dissection. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:2089-98.
2. Al-Dawsari N, Al-Mokhadam A, et al. Nail-Patella Syndrome: A Report of a Saudi Arab Family With an Autosomal Recessive Inheritance. *J Cutan Med Surg*. 2015;19:595-9.
3. Bongers E MHF, Gubler MC, Knoers N VAM. Nail-patella syndrome. Overview on clinical and molecular findings. *Pediatr Nephrol* 2002;17:703-12.
4. Bongers E MHF, Huysmans F T. et al. Genotype–phenotype studies in nail-patella syndrome show that *LMX1B* mutation location is involved in the risk of developing nephropathy. *Eur J Hum Genet* 2005;13:935-46.
5. Bongers E MHF, de Wijs I J et al. Identification of entire *LMX1B* gene deletions in nail patella syndrome: evidence for haploinsufficiency as the main pathogenic mechanism underlying dominant inheritance in man. *Eur J Hum Genet* 2008; 16, 1240-4.
6. Boyer O, Woerner S et al. *LMX1B* mutations cause hereditary FSGS without extrarenal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:1216-22.
7. Casellas M, Tey RR et al. Nail-patella syndrome and pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1993;52:219-22.
8. Chen, H., Lun, Y. et al. Limb and kidney defects in *Lmx1b* mutant mice suggest an involvement of *LMX1B* in human nail patella syndrome. *Nature Genet*. 1998;19:51-5.
9. Chua H L, Tan L K et al. The course of pregnancy in a patient with nail-patella syndrome. *Ann Acad Med Singapore*. 2002;31:349-52.
10. Clough MV, Hamlington JD, McIntosh I. Restricted Distribution of Loss-of-Function Mutations Within the *LMX1B* Genes of Nail-Patella Syndrome Patients. *Hum Mut*. 1999;14:459-65.
11. Dai JX, Johnson RL, Ding YQ. Manifold functions of the Nail-Patella Syndrome gene *Lmx1b* in vertebrate development. *Dev Growth Differ*. 2009;51:241-50.
12. Darlington D, Hawkins CF. Nail-patella syndrome with iliac horns and hereditary nephropathy. Necropsy report and anatomical dissection. *J Bone Joint Surg Br*. 1967;49:164-74.
13. Dhadwal G, Kirchhof MG. The Risks and Benefits of Cannabis in the Dermatology Clinic. *J Cutan Med Surg*. 2018;22:194-9.
14. Ding, Y. Q, Marklund, U et al. *Lmx1b* is essential for the development of serotonergic neurons. *Nat Neurosci*. 2003;6:933-8.
15. Ding, YQ, Yin, J et al. *Lmx1b* controls the differentiation and migration of the superficial dorsal horn neurons of the spinal cord. *Development* 2004;131:3693-703.
16. Doucet-Beaupré H, Gilbert C et al. *Lmx1a* and *Lmx1b* regulate mitochondrial functions and survival of adult midbrain dopaminergic neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113:E4387-96.
17. Doughty KS, Richmond JC. Arthroscopic findings in the knee in nail-patella syndrome: A case report. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 2005;21:e1–5.
18. Dreyer, SD, Zhou, G et al. Mutations in *LMX1B* cause abnormal skeletal patterning and renal dysplasia in nail patella syndrome. *Nature Genet*. 1998;19:47-50.
19. Dreyer SD, Morello R. et al. *LMX1B* transactivation and expression in nail-patella syndrome. *Hum Mol Genet*. 2000;9:1067-74.
20. Dreyer SD, Naruse T et al. *Lmx1b* expression during joint and tendon formation: localization and evaluation of potential downstream targets. *Gene Expr Patterns* 2004;4:397-405.
21. Dunston JA, Hamlington JD et al. The human *LMX1B* gene: transcription unit, promoter, and pathogenic mutations. *Genomics*. 2004;84:565-76.
22. Dunston JA, Reimschisel T et al. A neurological phenotype in nail patella



- syndrome (NPS) patients illuminated by studies of murine *Lmx1b* expression. *Eur J Hum Genet.* 2005;1:330-5.
23. Farley FA, Lichter PR et al. An orthopaedic scoring system for nail-patella syndrome and application to a kindred with variable expressivity and glaucoma. *J Pediatr Orthop.* 1999;19:624-31.
  24. Feingold M, Y Itzhak, RM Goodman. Ultrasound prenatal diagnosis of the Nail-Patella syndrome. *Prenat Diagn* 1998;18:854-6.
  25. Flickinger RR Jr, Spivey BE. Lester's line in hereditary osteo-onychodysplasia. *Arch Ophthalmol.* 1969;82:700-3.
  26. Geerts-Crabbé L, Antoine P. et al. Difficulties adapting to Nail-Patella syndrome: A qualitative study of patients' perspectives. *J Genet Couns.* 2019;28:1011-20.
  27. Ghomid J, Petit F et al. Nail-Patella Syndrome: clinical and molecular data in 55 families raising the hypothesis of a genetic heterogeneity. *Eur J Hum Genet.* 2016;24:44-50.
  28. Guidera KJ, Satterwhite Y et al. Nail patella syndrome: a review of 44 orthopaedic patients. *J Pediatr Orthop.* 1991;11:737-42.
  29. Harita Y, Urae S. et al. Clinical and genetic characterization of nephropathy in patients with nail-patella syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2020 May 26. Online ahead of print.
  30. Haro E, Petit F. et al. Identification of limb-specific *Lmx1b* auto-regulatory modules with Nail-Patella Syndrome. *A paraitre*
  31. Heckman DS, McCoy AJ et al. Intercondylar synovial septum in two patients with nail-patella syndrome. *J Knee Surg.* 2013;26 Suppl 1:S107-11.
  32. Herring JA. Nail-Patella Syndrome (Hereditary Onycho-osteodysplasia). In: Tachdjian's Pediatric Orthopaedics. Saunders Ed. Elsevier. 2013.
  33. Itin PH, Eich G, Fistarol SK. Missing creases of distal finger joints as a diagnostic clue of nail-patella syndrome. *Dermatology.* 2006;213:153-5.
  34. Jones MC, Topol SE et al. Torkamani A. Mutation of *WIF1*: a potential novel cause of a Nail-Patella-like disorder. *Genet Med.* 2017;19:1179-83.
  35. Kaadan MI, C MacDonald et al. Prospective Cardiovascular Genetics Evaluation in Spontaneous Coronary Artery Dissection *Circ Genom Precis Med* 2018;11:e001933.
  36. Kraus J, MU Jahngir et al. Internal Carotid Artery Aplasia in a Patient With Nail-Patella Syndrome *Vasc Endovascular Surg.* 2020;54:175-81.
  37. Lichter PR, Richards JE. et al. Cosegregation of open-angle glaucoma and the nail-patella syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1997;124:506-15.
  38. Lim M, Kirchhof MG. Dermatology-Related Uses of Medical Cannabis Promoted by Dispensaries in Canada, Europe, and the United States. *J Cutan Med Surg.* 2019;23:178-84.
  39. Lippacher S, Mueller-Rossberg E et al. Correction of malformative patellar instability in patients with nail-patella syndrome: a case report and review of the literature. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2013;99:749-54.
  40. López-Arvizu C, Sparrow EP et al. Increased symptoms of attention deficit hyperactivity disorder and major depressive disorder symptoms in Nail-patella syndrome: potential association with *LMX1B* loss-of-function. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2011;156B:59-66.
  41. Louboutin L, Wascher D, Neyret P. Management of patellar problems in skeletally mature patients with nail-patella syndrome. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25:3012-6.
  42. Marini M, Bocciardi R et al. A spectrum of *LMX1B* mutations in Nail-Patella syndrome: new point mutations, deletion, and evidence of mosaicism in unaffected parents. *Genet Med.* 2010;12:431-9.
  43. Marumo K, Fujii K et al. Surgical management of congenital permanent dislocation of the patella in nail patella syndrome by Stanislavljevic procedure. *J Orthop Sci.* 1999;4:446-9.
  44. Millá E, Hernan I. et al. Novel *LMX1B* mutation in familial nail-patella syndrome

- with variable expression of open angle glaucoma. *Mol Vis.* 2007;13:639-48.
45. McIntosh I, Dunston JA. et al. Nail patella syndrome revisited: 50 years after linkage. *Ann Hum Genet.* 2005;69:349-63.
  46. Mimiwati Z, Mackey D A et al. Nail-patella syndrome and its association with glaucoma: a review of eight families. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1505-11.
  47. Nakata T, Ishida R et al. Steroid-resistant nephrotic syndrome as the initial presentation of nail-patella syndrome: a case of a de novo LMX1B mutation. *BMC Nephrol.* 2017;18:100.
  48. Nambot S, Masurel A et al. 9q33.3q34.11 microdeletion: new contiguous gene syndrome encompassing STXBP1, LMX1B and ENG genes assessed using reverse phenotyping. *Eur J Hum Genet.* 2016;24:830-7.
  49. Negrisol S, Carraro A et al. Could the interaction between LMX1B and PAX2 influence the severity of renal symptoms? *Eur J Hum Genet.* 2018;26:1708-12.
  50. Niemeyer P, Edlich M et al. [Clinical, radiological and arthroscopical aspects in nail patella syndrome. Literature review based on an affected family]. *Orthopade.* 2006;35:197-203.
  51. Nizamuddin SL, DK Broderick, et al. Spontaneous coronary artery dissection in a parturient with Nail-Patella syndrome. *Int J Obstet Anesth.* 2015;24:69-73.
  52. Ogden JA, Cross GL. et al. Nail patella syndrome. A 55-year follow-up of the original description. *J Pediatr Orthop B.* 2002;11:333-8.
  53. Pressman CL, Chen H, Johnson RL. LMX1B, a LIM homeodomain class transcription factor, is necessary for normal development of multiple tissues in the anterior segment of the murine eye. *Genesis.* 2000;26:15-25.
  54. Rohr C1, Prestel J et al. The LIM-homeodomain transcription factor *Lmx1b* plays a crucial role in podocytes. *J Clin Invest.* 2002;109:1073-82.
  55. Russo E, Mathre ML. et al. Chronic Cannabis Use in the Compassionate Investigational New Drug Program: An Examination of Benefits and Adverse Effects of Legal Clinical Cannabis. *J Cannabis Therapeutics.* 2012;2:3-57.
  56. Sawamura H, Aihara M, Araie MJ. Juvenile onset of ocular hypertension associated with de novo nail-patellar syndrome. *Glaucoma.* 2014;23:e122-5.
  57. Schlaubitz S, Yatsenko SA et al. Ovotestes and XY sex reversal in a female with an interstitial 9q33.3-q34.1 deletion encompassing NR5A1 and LMX1B causing features of Genitopatellar syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007;143A:1071-81.
  58. Smidt MP, Asbreuk CH et al. A second independent pathway for development of mesencephalic dopaminergic neurons requires *Lmx1b*. *Nat Neurosci.* 2000;4:337-41.
  59. Souberbielle JC, Cormier C et al., Vitamin D Supplementation in France in patients with or at risk for osteoporosis: Recent data and new practices. *Joint Bone Spine.* 2020;87:25-9.
  60. Sweeney E, Fryer A et al. Nail patella syndrome: a review of the phenotype aided by developmental biology. *J. Med. Genet.* 2003;40:153-62.
  61. Sweeney E, Hoover-Fong JE, McIntosh I. Nail-Patella Syndrome. 2003 May 31 [updated 2014 Nov 13]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.
  62. Tigchelaar S, Rooy Jd. et al.. Radiological characteristics of the knee joint in nail patella syndrome. *Bone Joint J.* 2016;98-B:483-9.
  63. Towers, A. L., Clay, C. A. et al. Skeletal integrity in patients with Nail Patella Syndrome. *J Clin Endoc Metab* 2005;90:1961-5.
  64. Turner JW. An hereditary arthrodysplasia associated with hereditary dystrophy of the nails. *JAMA* 1933;100:882-4
  65. Vanlerberghe C, Boutry N, Petit F. Genetics of patella hypoplasia/agenesis. *Clin Genet.* 2018;94:43-53.
  66. Yakish SD, Fu FH. Long-term follow-up of the treatment of a family with nail-patella syndrome. *J Pediatr Orthop.* 1983;3:360-3.

