

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Prise en charge de la main bote radiale

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Ile de France – Centre de Trousseau : Pr Frank Fitoussi

Centre de référence maladies rares Anomalies du développement, Clinique de Génétique médicale Guy Fontaine Hôpital Jeanne de Flandre, Lille : Pr. Sylvie Manouvrier-Hanu

Centre de référence promoteur : Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Ile de France : Pr Alain Verloes

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Ile de France – Centre des Hôpitaux de Saint Maurice : Dr Quintero

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Ile de France – Centre de Trousseau : Dr Whalen

2020

Sommaire

Liste des abréviations	3
Synthèse à destination du médecin traitant	4
1 Introduction	5
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	6
3 Diagnostic et évaluation initiale	6
3.1 Objectifs	6
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	6
3.3 Prise en charge anténatale	7
3.4 Bilan orthopédique	8
3.5 Bilan étiologique et génétique d'une anomalie déficitaire radiale	10
4 Prise en charge thérapeutique	19
4.1 Professionnels impliqués et modalités de coordination	19
4.2 Prise en charge orthopédique à la naissance	19
4.3 Prise en charge en ergothérapie et kinésithérapie	20
4.4 Techniques et indications chirurgicales	21
4.5 Prise en charge psychologique	23
4.6 Recours aux associations de patients	24
5 Suivi, rééducation, intégration et transition adulte	25
Annexe 1. Liste des participants	26
Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence, sites spécialisés et association(s) de patients	27
Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic génétique	30
Annexe 4. Références bibliographiques	31

Liste des abréviations

ACPA	Analyse Chromosomique sur Puce ADN
CEREFAM	Centre de Référence Anomalies des Membres
CIA	Communication inter auriculaire
CIV	Communication inter ventriculaire
CLAD	Centre de référence Labélisé pour les Anomalies du Développement
CRM	Centre de Référence Maladies Rares
DPI	Diagnostic Préimplantatoire
DPN	Diagnostic Prénatal
ECU	Extensor carpi ulnaris
ECRB	Extensor carpi radialis brevis
ECRL	Extensor carpi radialis longus
IMG	Interruption médicale de grossesse
MPR	Médecine physique et Réadaptation
HOS	Holt Oram Syndrome
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins

Synthèse à destination du médecin traitant

La main bote radiale, ou agénésie/dysplasie/hémimélie radiale, est une anomalie congénitale rare atteignant l'ensemble des structures radiales du membre supérieur et entraînant dans les formes sévères une déviation du poignet. Elle peut être unie ou bilatérale et s'accompagner d'anomalies de la main et de l'ensemble du membre supérieur. Cette malformation rentre souvent dans un cadre syndromique qu'il faudra systématiquement rechercher.

Les conséquences seront à la fois esthétiques et fonctionnelles et vont impliquer la réalisation d'un bilan initial complet comportant une évaluation génétique, anatomique, fonctionnelle et psychologique.

La prise en charge se fera au mieux dans un cadre pluridisciplinaire dès la naissance ou en anténatal. Elle implique une évaluation et un suivi psychologique de l'enfant et de la famille. La rééducation, l'ergothérapie et l'intégration scolaire et sociale feront partie de la prise en charge globale. Le traitement chirurgical sera discuté au cas par cas. Le recherche d'anomalies génétiques sera fonction de l'évaluation par le généticien et comportera au minimum la recherche d'une maladie de Fanconi.

Rôle du médecin traitant/généraliste

- Assurer la confirmation diagnostique par un centre de référence ou de compétence
- Assurer le suivi médical et une aide à la prescription ; 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>)

1 Introduction

La main bote radiale, ou agénésie/dysplasie/hémimélie radiale, représente un spectre d'anomalies à la fois osseuses, musculo tendineuses et neuromusculaires d'origine congénitales atteignant la partie radiale de l'ensemble du membre supérieur et épargnant généralement les structures les plus ulnaires. Les manifestations cliniques vont d'une hypoplasie minimale des muscles thénariens à des anomalies sévères à la fois sur le plan anatomique et fonctionnel, et rentrant souvent dans un cadre syndromique qu'il faudra systématiquement rechercher.

Le diagnostic peut être posé en prénatal ou à la naissance.

Les anomalies anatomiques des mains botes radiales ont bien été décrites par de nombreux auteurs. La pathologie implique dans sa forme complète une hypoplasie généralisée du membre supérieur avec un raccourcissement et une incurvation de l'avant-bras associée à une angulation et une translation radiale du carpe par rapport à l'ulna distal. Le pouce peut être absent ou hypoplasique, mais n'est jamais normal (Figure 1).

Les anomalies primaires des mains botes radiales concernent les structures osseuses avec un spectre d'anomalies de développement du radius allant de l'hypoplasie partielle à l'absence complète (Figure 2). L'ulna est le plus souvent incurvé et l'humérus plus court que le controlatéral dans les formes unilatérales. Les anomalies ostéoarticulaires se retrouvent également au niveau du carpe avec une absence ou une hypoplasie du scaphoïde et du trapèze.

Ces anomalies ne sont pas limitées aux structures ostéoarticulaires mais atteignent également les parties molles de la partie radiale du membre supérieur. Les muscles *brachioradialis*, *extensor carpi radialis* et *flexor carpi radialis* sont le plus souvent hypoplasiques, voire absents. Le nerf radial se termine généralement au niveau du coude et l'artère radiale est fréquemment absente. La peau de la concavité de la déformation est le plus souvent rétractée.

Les conséquences seront à la fois esthétiques et fonctionnelles et la prise en charge va impliquer la réalisation d'un bilan initial complet comportant une évaluation génétique, anatomique, fonctionnelle et psychologique. La prise en charge se fera au mieux dans un cadre pluridisciplinaire et le traitement sera essentiellement chirurgical encadré d'une prise en charge précoce en kinésithérapique et en ergothérapie. Il devra prendre en compte le patient en croissance dans sa globalité, ses projets futurs ainsi que son environnement.

Ce PNDS va tenter de décrire les grands principes de cette prise en charge ainsi que le rôle des acteurs impliqués.

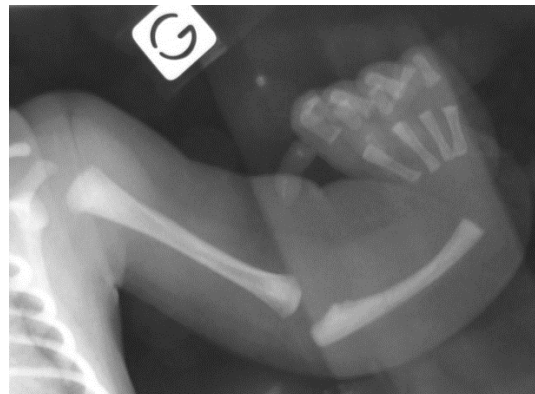


Figure 1: main bote radiale et hypoplasie du pouce

Figure 2 : radiographie de l'avant-bras montrant une absence complète de radius

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'une main bote radiale. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi cette maladie rare sur l'ensemble du territoire.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) ou au pédiatre en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Ce PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'une main bote radiale. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012.

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

L'objectif de ce PNDS est de décrire les grands principes de la prise en charge des patients présentant une main bote radiale ainsi que le rôle des acteurs impliqués. Cette prise en charge ne se limite pas au traitement chirurgical, bien qu'essentiel, mais aussi à son intégration dans une stratégie globale de prise en charge de l'enfant et de son environnement familial, en fonction des caractéristiques de la malformation. L'objectif est aussi de décrire la démarche diagnostique notamment génétique, l'évaluation fonctionnelle et les problèmes d'intégration scolaire et sociale des patients.

3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

- Chirurgien orthopédiste pédiatre
- Généticien
- Médecin de médecine physique et réadaptation (MPR)
- Médecin traitant et pédiatre
- Psychomotricien et Orthophonie si retard associé
- Ergothérapeute

- Kinésithérapeute
- Médecin et infirmière scolaires afin de faciliter et encadrer une intégration, éviter des interdictions ou exclusions des enfants suivis pour une main bote radiale
- Centre médico-psychologique (CMP) si besoin d'un suivi psychologique régulier ou psychologue libéral
- CAMSP
- Assistante sociale si besoin pour les démarches administratives (dossier MDPH, ESS, financement de matériels spécifiques, dispositif d'adaptation à l'école...)

Cette coordination sera au mieux organisée lors de consultations pluridisciplinaires dans un centre ayant l'expérience de la prise en charge des malformations des membres.

3.3 Prise en charge anténatale face à une main bote radiale

La découverte d'une anomalie à l'échographie est toujours un choc pour les futurs parents. La consultation anténatale a pour but d'informer le couple sur la malformation découverte à l'échographie (Figure 3), la façon de pouvoir la prendre en charge après la naissance et d'indiquer quelle est la qualité de vie des enfants porteurs de telles anomalies. Elle se fait au mieux avec une équipe pluridisciplinaire ayant l'habitude de prendre en charge ces anomalies. Il s'agit de consultations longues qu'il faut séparer des consultations standards. Il est important de délivrer des informations claires, d'éviter le jargon, de s'adapter aux familles et de prendre le temps nécessaire pour favoriser la discussion. Les premiers mots prononcés au moment du diagnostic lors de l'échographie sont essentiels. Ils doivent être clairs mais prudents. Il est essentiel d'expliquer l'anomalie visualisée, de l'intégrer dans le contexte global de l'examen échographique (uni ou bilatérale ; isolée ou non) et d'expliquer l'importance du bilan et de la prise en charge pluridisciplinaire.

Le dossier devra alors être discuté lors d'une réunion d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal regroupant obstétriciens, généticiens, radiologues, néonatalogistes et spécialistes des différentes malformations. Une échographie de référence doit être proposée dans un centre habilité. Elle évaluera avec précision la malformation radiale (uni ou bilatérale ; hypo ou aplasie radiale, présence ou non du pouce), la croissance fœtale et recherchera minutieusement des malformations associées notamment cardiaques, rénales, rachidiennes.... Un examen par scanner spiralé pourra éventuellement être proposé afin de préciser la malformation du membre (mais celui-ci ne peut être effectué qu'après 26 semaines d'aménorrhée).

Le couple devra être adressé à une consultation spécialisée pluridisciplinaire (associant chirurgien orthopédiste pédiatre, généticien, médecin MPR, kinésithérapeute, ergothérapeute et psychologue) si elle existe. Sinon il sera adressé en consultation parallèlement au généticien et au chirurgien orthopédiste pédiatre. Le généticien proposera un bilan complémentaire sur prélèvement des villosités choriales ou amniocentèse (type du prélèvement en fonction du terme de la grossesse). Ce bilan comportera au *minimum* la recherche de fragilité chromosomique (ponction de sang fœtal) afin d'écartier une maladie de Fanconi et une Analyse Chromosomique sur Puce ADN (ACPA) à la recherche d'un remaniement chromosomique, notamment une délétion 1q21 orientant vers un syndrome TAR (Cf. *infra*), dont le risque de thrombopénie avec ses conséquences hémorragiques doit être impérativement connu des obstétriciens pour la gestion de l'accouchement. Le couple sera également adressé en consultation à un chirurgien orthopédiste pédiatre.

Ces consultations se déroulent dans deux contextes différents :

- Le plus souvent, il n'existe aucun antécédent familial de malformation et les parents sont sous le choc.
- Plus rarement, il s'agit d'une anomalie familiale connue et le couple a alors la connaissance des difficultés fonctionnelles éventuelles et des problèmes esthétiques mais aussi des possibilités fonctionnelles sans qu'il y ait eu de recours à la chirurgie. L'expérience familiale est alors essentielle et le couple arrive à la consultation anténatale déjà préparé. Les décisions sont ensuite fonction du vécu de la personne atteinte dans la famille, tout en sachant que les problématiques ne sont souvent pas les mêmes d'une génération à l'autre.

Une information complète sera donnée aux parents sur la malformation et son pronostic esthétique et fonctionnel, la prise en charge postnatale médicochirurgicale, le suivi au long cours, les syndromes associés

possibles, et les professionnels de santé à contacter après la naissance. Les explications vont, bien évidemment, dépendre du caractère uni ou bilatéral de la malformation. La chirurgie permettra d'améliorer la fonction de la main : centralisation ou radialisation de la main, pollicisation éventuelle et correction d'une inégalité de longueur ultérieure. Divers documents écrits par le centre de référence doivent être mis à la disposition des parents par les équipes. Ces documents incluent une lettre d'information à remettre.

Il peut être proposé aux parents de rencontrer d'autres parents dont l'enfant présente la même anomalie et de rencontrer un(e) psychologue.

On pourra également leur donner les coordonnées d'une association de parents, souvent très active dans la prise en charge et l'accompagnement des malformations des membres chez l'enfant.

Dans tous les cas, il s'agit de consultations qui se déroulent dans un climat très tendu et il faut laisser le temps au couple de « refaire surface » avant de les recevoir en consultation anténatale, ou de les revoir car, dans un premier temps, ils ne peuvent pas toujours entendre ce qui leur est dit.

L'interruption médicale de grossesse (IMG) est souvent sous-jacente aux discussions avec le couple. S'il est clair qu'une demande d'IMG pour une hypoplasie mineure isolée à un avant-bras ne peut être jugée recevable, une forme sévère bilatérale impliquant une hypoplasie des deux mains, souvent syndromique, peut amener à discuter l'interruption de la grossesse.

Dans l'immense majorité des cas, les parents interrogés secondairement disent avoir été très aidés par ces consultations anténatales qui ont essentiellement un rôle d'information et d'accompagnement, et peuvent parfois jouer un rôle dans le déroulement ultérieur de la grossesse.

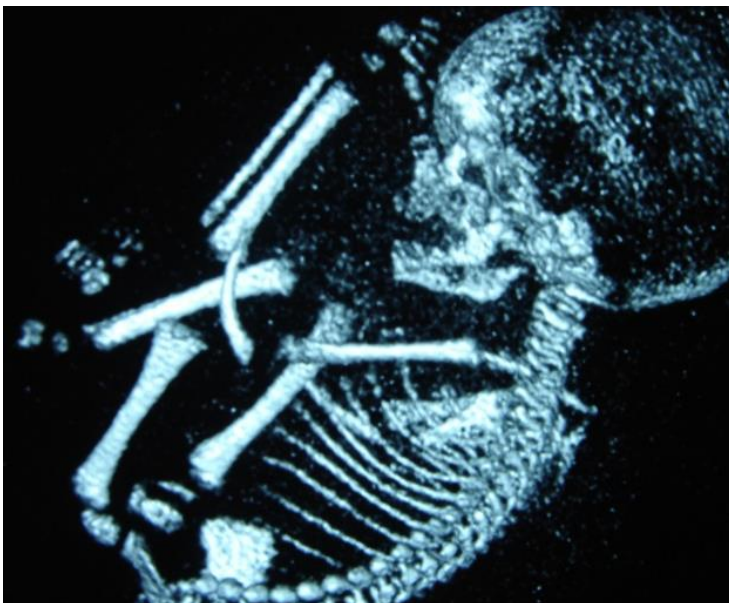


Figure 3 : imagerie anténatale d'un fœtus avec une main bote radiale et un ulna incurvé

3.4 Bilan orthopédique

Dès les premières semaines de vie, l'examen clinique du membre doit comporter l'évaluation des mobilités actives et passives de l'ensemble des articulations du membre supérieur. Il existe des formes dans lesquelles l'hypoplasie est étendue à la ceinture scapulaire limitant la mobilité de l'épaule. L'évaluation de la mobilité du coude doit prendre en compte les mouvements actifs et passifs, avec souvent un déficit de flexion. L'évaluation de l'avant-bras et du poignet doit tester la pronosupination, la déviation radiale du poignet et sa réductibilité, la souplesse des parties molles de la concavité et l'excès de la peau dans la convexité. Il existe souvent une rétraction palmaire des parties molles à prendre en compte lors du traitement chirurgical. L'examen de la main recherche une anomalie réductionnelle de la partie radiale de la main, une hypoplasie

du pouce (longueur, ouverture commissurale, mobilités ...), une raideur des chaînes digitales radiales et la présence de camptodactylies. L'examen du membre controlatéral recherchera une atteinte bilatérale *a minima* : une simple hypoplasie de l'éminence thénar correspond à une atteinte radiale *a minima* et doit alors faire conclure au caractère bilatéral des malformations, tout comme la présence controlatérale d'une polydactylie ou d'un pouce à trois phalanges.

Le bilan radiographique comporte des clichés des avant-bras de face et profil prenant les articulations sus et sous-jacentes et des 2 mains de face. La sévérité de l'hypoplasie du radius est classée selon Bayne et Klug (1987) modifiée par Goldfarb et al (2005) (Figure 4) selon le tableau suivant :

Type	Anomalie
N	Anomalie isolée du pouce
0	Hypoplasie des os du carpe
I	Radius court
II	Radius hypoplasique
III	Absence partielle du radius distal
IV	Absence complète du radius
V	Absence complète du radius et hypoplasie de l'humérus proximal

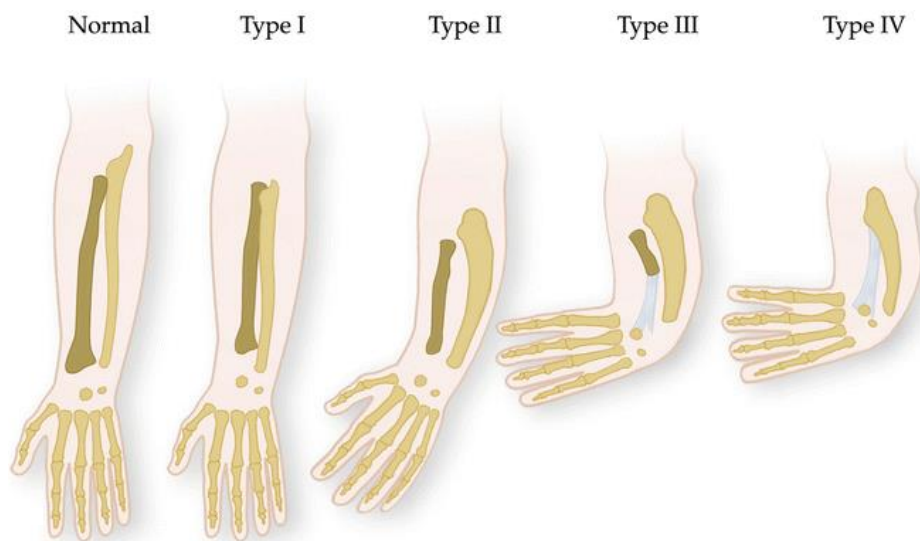


Figure 4 : degrés de sévérité de l'hypoplasie du radius (d'après Nick A. van Alphen, Radial Deficiency, The Pediatric Upper Extremity pp 1-30, Springer, 2014)

Il faut prendre en compte la courbure de l'ulna. L'index de Manske (1981) peut être mesuré (angle entre le 3ème métacarpien et la perpendiculaire à l'axe du cartilage de croissance ulnaire distal, figure 5). En cas d'hypoplasie du pouce, celle-ci peut être classée selon la classification de Blauth. Un score de sévérité prenant en compte l'atteinte proximale, la raideur du coude, la déviation du poignet et l'atteinte de la main a été établi par Vilkki (2014).



Figure 5 : Index de Manske

3.5 Bilan étiologique et génétique d'une anomalie déficitaire radiale

Que ce soit en période pré ou post natale, il est essentiel de réaliser un bilan étiologique minutieux. Ceci est important pour la prise en charge du patient lui-même (afin de prévenir/prendre en charge les éventuelles complications ou anomalies associées), et pour le conseil génétique aux parents et aux membres de sa famille. La recherche d'anomalies associées peut se faire dès l'âge de 3 mois lors d'un bilan clinique complet réalisé par un orthopédiste pédiatre et un généticien.

Ce bilan doit prendre en compte les antécédents familiaux, une éventuelle exposition à un tératogène, les éléments cliniques et paracliniques et aboutir, le cas échéant, à des investigations génétiques réalisées par un laboratoire expert dans ces pathologies. L'ensemble des éléments du bilan est pris en charge en ALD (hors liste).

Interrogatoire, antécédents familiaux et personnels du patient

L'interrogatoire devra rechercher des antécédents familiaux de malformations comparables ou non et l'éventuelle prise de médicaments au cours de la grossesse (Valproate notamment).

Dans la mesure du possible les deux parents seront examinés à la recherche d'anomalies du développement, même mineures, notamment au niveau des rayons radiaux.

Bilan clinique

Outre l'anomalie du membre supérieur, les anomalies associées doivent être minutieusement recherchées. Après la naissance, on effectuera un examen clinique complet : membres inférieurs (anomalie déficitaire ? présence des rotules ? mobilité ? ...), éventuelle dysmorphie, peau, palpation abdominale, organes génitaux externes, examen neurologique phanères, cavité buccale, auscultation cardiaque...

On évaluera le développement moteur et psychomoteur du patient, son audition et sa vision, y compris sa mobilité oculaire, ainsi que les paramètres de croissance à la recherche d'un retard staturo-pondéral ou une microcéphalie.

Bilan paraclinique

Les radiographies des deux membres supérieurs permettront de préciser les malformations et, le cas échéant, de réaliser des mensurations comparatives. Au moindre doute clinique, des radiographies complémentaires (membres inférieurs, rachis, crâne ...) seront également réalisées.

Une échographie abdomino-rénale sera systématiquement demandée, ainsi qu'un avis auprès d'un cardiopédiatre avec échographie cardiaque systématique et ECG / holter selon l'avis du spécialiste.

Un examen ophtalmologique complet (+/- bilan orthoptique) sera demandé ainsi qu'un test de l'audition fait à la naissance, éventuellement à répéter à entre 12 et 18 mois.

Une numération formule sanguine avec numération plaquettaire sera systématiquement réalisée car plusieurs affections associent une anomalie déficitaire radiale à une atteinte hématologique, notamment le syndrome TAR [MIM #274000], l'anémie de Fanconi [MIM #PS227650] et la maladie de Blackfan-Diamond [MIM #PS105650]. On pourra y ajouter un dosage de l'alphafoetoprotéine, dont l'élévation peut orienter vers une maladie de Fanconi.

Une imagerie cérébrale (ETF, IRM) peut être discutée au cas par cas. Elle peut être indiquée si l'on retrouve une micro- ou macrocéphalie, un retard psychomoteur, des anomalies à l'examen neurologique.

Bilan génétique

Tout enfant porteur d'une anomalie déficitaire radiale doit être adressé pour avis à un médecin généticien syndromologiste au sein d'un centre de référence maladies rares (CRM) Labélisé pour les Anomalies du Développement (CLAD). C'est ce spécialiste qui pourra orienter le bilan génétique en fonction du type de l'anomalie radiale, des anomalies associées et de l'histoire familiale.

Les progrès techniques récents ont vu se développer, d'une part l'Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) qui permet la recherche de remaniements génomiques de très petite taille (délétion ou duplication non visible sur le caryotype), d'autre part, le séquençage « de nouvelle génération » (NGS) qui permet l'analyse en un temps de plusieurs dizaines de gènes impliqués dans une pathologie donnée (analyse en panel), voire l'analyse de l'ensemble des parties codantes du capital génétique d'un individu (exome, représentant environ 2% du capital génétique total), ou de la totalité de ce capital génétique (génome). Ces analyses restent néanmoins complexes, leur interprétation doit être faite en fonction des données cliniques et, pour l'ACPA, l'exome et le génome, elles sont susceptibles de mettre en évidence des variations sans lien avec l'anomalie radiale, mais responsables d'autres pathologies (données dites additionnelles, posant de difficiles questions éthiques et psychologiques). De plus, ces analyses ne permettront le plus souvent pas de mettre en évidence une anomalie des interactions entre un gène et ses éléments régulateurs, qui sont essentielles à l'expression de ce gène au bon moment dans le bon type cellulaire. On sait en revanche que ce type de mécanisme, encore très mal connu, est assez fréquemment en cause dans les anomalies du développement des membres. L'utilité de leur éventuelle prescription devra donc être évaluée par un expert syndromologiste.

Le généticien sera amené, en fonction de son expertise à prescrire un caryotype à la recherche de cassures chromosomiques orientant vers le diagnostic de maladie de Fanconi (Cf. *infra*) et d'un éventuel remaniement de structure équilibré (translocation, inversion), une ACPA (Analyse Chromosomique sur Puce ADN) à la recherche d'un remaniement de structure déséquilibré (délétion ou duplication), et/ou un séquençage en panel, exome ou génome.

Principales étiologies déficitaires des anomalies radiales

Il n'est pas possible d'établir une liste exhaustive des nombreuses pathologies comportant une atteinte radiale, relevées dans la base OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) ; cependant, il paraît important de citer les principales en proposant une arborescence diagnostique (Voir Annexe 3) et, pour chacune d'entre elles, quelques orientations de prise en charge.

D'une manière générale, le caractère uni- ou bilatéral, et isolé ou non, de l'anomalie est essentiel. En cas d'anomalie strictement unilatérale et isolée, le bilan étiologique ne s'impose pas (et resterait négatif). On proposera cependant de revoir le patient à distance (surtout s'il s'agit d'un petit enfant) afin de ne pas négliger une atteinte controlatérale *a minima* ou une autre anomalie, qui aurait pu passer initialement inaperçue (développement psychomoteur, mobilité oculaire, vision, audition...).

En cas d'anomalie bilatérale et/ou associée, la recherche du diagnostic et de l'étiologie va s'imposer.

Dans l'immense majorité des cas, une anomalie réductionnelle du rayon radial comportera au *minimum* une atteinte du pouce parfois associée à une hypo ou aplasie radiale, voire une atteinte proximale plus sévère responsable d'une phocomélie. Une seule pathologie échappe à cette règle, le syndrome Thrombopénie-aplasie Radiale (TAR [MIM #274000], dans lequel les anomalies radiales (ou la phocomélie) tranchent avec la préservation des pouces. Le diagnostic de cette affection rare pourra donc être fait facilement, raison pour laquelle nous le décrivons en premier. Dans les autres situations, il faudra impérativement écarter une maladie de Fanconi [MIM #PS227650] en raison de l'impact sur la prise en charge du patient. Nous la décrivons ainsi que son principal diagnostic différentiel, l'association VACTERL. Les principales autres étiologies seront détaillées ensuite par ordre de fréquence décroissante.

Le syndrome TAR (Thrombopénie-Agénésie Radiale) [MIM #274000]

Le syndrome TAR, dont la prévalence est estimée entre 0.5 et 1/100 000 est le seul syndrome malformatif comportant une atteinte des *radii* alors que les pouces sont présents. Il s'y associe une thrombopénie /pathie souvent transitoire. D'autres signes sont inconstants : autres atteintes squelettiques, intolérance aux protéines du lait de vache, malformations urogénitales [Toriello 2016].

L'atteinte des membres supérieurs est caractéristique car elle associe une hypo/aplasie radiale bilatérale, voire une phocomélie, à des pouces présents, même s'ils sont souvent de forme anormale et que leur fonction est diminuée. Dans la moitié des cas, les membres inférieurs sont également atteints (*coxa valga*, luxation de hanches, *genu varum*, anomalies des rotules...)

L'atteinte plaquettaire est de sévérité extrêmement variable. Elle peut être congénitale ou apparaître dans les semaines suivant la naissance. Elle évolue le plus souvent favorablement mais peut être exacerbée en cas d'intolérance aux protéines du lait de vache. La fréquence de celle-ci est controversée. Elle avait été observée chez près d'un patient sur deux dans une première étude portant sur 34 cas [Greenhalgh et al. 2002], mais n'a pas été retrouvée dans une série ultérieure de 14 cas [Houeijeh et al. 2011]. Les autres anomalies sont plus rares mais doivent être recherchées (cardiopathie congénitale, anomalies urogénitales, malformations costo-vertébrales).

La prise en charge d'un patient atteint de Syndrome TAR doit impliquer une équipe multidisciplinaire comportant des compétences en Génétique clinique, Orthopédie et Chirurgie de la main, Hématologie et Psychologie (et si besoin, Gastro-entérologie, Cardiologie, Uro-néphrologie) au sein d'un CLAD. La surveillance annuelle du taux de plaquettes doit être maintenue, même en l'absence de troubles hémorragiques, ou en amont d'une chirurgie. Dans la petite enfance, une attention toute particulière doit être accordée aux troubles digestifs qui pourraient orienter vers une intolérance aux protéines du lait de vache.

Sur le plan génétique, le syndrome TAR est lié à des anomalies bi-alléliques du gène *RBM8A*, situé en 1q21.1. Un des allèles est porteur d'un variant dit « amorphe » (responsable d'une perte de fonction totale). Il s'agit, le plus souvent, d'une délétion visible sur l'ACPA et beaucoup plus rarement d'une variation délétère. L'autre allèle est porteur d'un variant dit « hypomorphe » (préservant en partie l'activité protéique). Les deux

variations les plus souvent identifiées (c.-21A et c.67+32G>C) sont fréquentes dans la population générale (respectivement 3% et 0.4%) [Albers et al. 2012]. Le diagnostic moléculaire de syndrome TAR doit donc comporter, dans un premier temps une ACPA à la recherche de la délétion 1q21.1 puis, même en l'absence de cette délétion, le séquençage du gène *RBM8A*. Si le patient n'est pas porteur des variants connus, toute la difficulté sera d'identifier d'autres variants et de démontrer leur caractère délétère.

Le conseil génétique est très important en cas de syndrome TAR. Si la délétion 1q21.1 est survenue *de novo*, le risque de récurrence est faible dans la fratrie du patient. Mais, dans 70% des cas environ, un des parents est porteur de la délétion et l'autre du variant hypomorphe. Le risque de récurrence est alors de 25%. Pour la descendance du patient, le conseil génétique doit tenir compte de la fréquence des variants hypomorphes dans la population générale et l'analyse du gène *RMB8A* doit être réalisée chez le conjoint. La question du diagnostic prénatal (DPN) ou préimplantatoire (DPI) peut être soulevée en fonction de la sévérité de la pathologie au sein de la famille.

La maladie de Fanconi [MIM #PS227650]

Devant une anomalie radiale bilatérale avec atteinte du pouce, même asymétrique, on écartera en premier lieu cette hypothèse, du fait de l'importance de la prise en charge de cette maladie, en demandant un caryotype à la recherche de cassures chromosomiques induites par le diépoxybutane (DEB) ou la mitomycine C éventuellement complétée par l'ubiquitination FANCD. En cas de positivité de l'une de ces analyses, le séquençage du panel de gènes « Fanconi » sera demandé, car cette affection est génétiquement très hétérogène.

La maladie de Fanconi [Mehta PA et Tolar J 2018], dont la prévalence est estimée à 1/350 000 est très variable sur le plan phénotypique. Elle est classiquement caractérisée par l'association d'un retard de croissance à début pré- ou postnatal (avec ou non déficit en hormone de croissance, GH), d'anomalies déficitaires du rayon radial (le plus souvent bilatérales, mais d'importance très variable), d'une microcéphalie associée ou non à un décalage des acquisitions, de diverses malformations (microphthalmie hypo-, a- ou dysplasie rénale, atrésie duodénale, atrésie de l'œsophage, malformations cardiopulmonaires, ...), de taches café au lait, de pathologies endocriniennes (outre le déficit en GH, intolérance au glucose, hypothyroïdie, ...), d'une surdité avec ou sans malformation des pavillons des oreilles. Elle évolue vers une atteinte hématologique caractérisée par une pancytopenie progressive par aplasie médullaire (AM) avec prédisposition aux hémopathies (leucémie aiguë myéloïde, souvent précédée d'un syndrome myélodysplasique) et aux tumeurs solides.

La prise en charge des patients atteints de maladie de Fanconi doit être effectuée par une équipe multidisciplinaire coordonnée par (ou comportant) un médecin hématologique. Outre le traitement des diverses malformations, les patients atteints de maladie de Fanconi doivent être très régulièrement surveillés sur le plan hématologique. Lorsqu'elle survient, la pancytopenie sera prise en charge par des transfusions de concentrés de globules rouges et/ou de plaquettes déleucocytés. Les androgènes oraux sont parfois proposés car ils peuvent améliorer le taux des hématies. L'hormone de croissance ne peut être utilisée qu'associée à une surveillance médullaire rapprochée. Le seul traitement curatif des manifestations hématologiques est la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Cependant la surveillance doit être maintenue en raison du risque accru de tumeurs solides et l'hypersensibilité des patients à la chimiothérapie et aux radiations ne doit pas être négligée.

La maladie de Fanconi est liée à une anomalie de la réparation de l'ADN, transmise le plus souvent sur un mode autosomique récessif, exceptionnellement autosomique dominant (*RAD51*) ou lié à l'X (*FANCB*). La grande hétérogénéité génétique (18 gènes récessifs, *FANCB* et *RAD51*) justifie, lorsque le diagnostic a été validé par le test chromosomique (fragilité), la réalisation du séquençage des gènes impliqués dans cette pathologie. L'identification de la cause moléculaire de la maladie est importante, non seulement pour la prise en charge du patient compte tenu des corrélations génotype-phénotype (risque variable de pathologie néoplasique) [Fiesco-Roa et al. 2019], mais aussi pour le conseil génétique. En effet, la sévérité du pronostic

permet de discuter d'un éventuel DPN ou DPI. D'autre part, il est important de mettre en place les mesures de prévention chez certains hétérozygotes chez qui le risque de cancer est augmenté (par exemple augmentation du risque de cancers mammaires et ovariens chez les femmes et prostatique chez les hommes hétérozygotes pour une variation délétère de *BRCA2*)

L'association VACTERL

L'acronyme Vertébral - Anal - Cardiac - TracheoEsophageal - Renal - Limbs regroupe un spectre probablement très hétérogène [Solomon BD. 2018] de pathologies comportant au moins 3 des 6 groupes de malformations qui constituent son nom. L'association VACTERL est le plus souvent considérée comme sporadique. Cependant, il sera important d'écarter l'hypothèse d'une maladie de Fanconi avant d'en retenir le diagnostic [Faivre et al. 2005], surtout si elle est associée à une hydrocéphalie (VACTERL-H) [MIM #276950].

L'association VACTERL n'est pas exceptionnelle. Son incidence à la naissance est difficile à apprécier compte tenu de critères diagnostiques variables et de l'absence de possibilité de validation biologique du diagnostic. Elle varie d'environ 1/5 000 à 1/35 000.

L'anomalie du rayon radiale est fréquente, souvent unilatérale ou sinon asymétrique [Carli et al. 2014]. Il peut s'agir d'une anomalie déficitaire ou, au contraire d'une polydactylie préaxiale. Si l'anomalie radiale est la porte d'entrée du diagnostic, les malformations associées sont : des anomalies costo-vertébrales (92% dans la série de Carli et al. [Carli et al. 2014] : anomalies de la segmentation vertébrale (hémi-vertèbres, fusions vertébrales, vertèbres absentes ou surnuméraires), plus ou moins associées à des anomalies costales; des anomalies anales (imperforation, anus antéposé) qui sont retrouvées chez plus de la moitié des patients, tout comme les fistules œso-trachéales parfois associées à une atrésie de l'œsophage; des cardiopathies congénitales (le plus souvent communication interventriculaire, CIV) et des malformations rénales (agénésie, rein en fer à cheval, dysplasie rénale).

La prise en charge d'un enfant atteint d'association VACTERL doit être faite par une équipe multidisciplinaire associant les compétences requises en fonction des malformations présentes chez le patient, coordonnée par un médecin syndromologiste au sein d'un CLAD.

La recherche de l'étiologie devra exclure une maladie de Fanconi. Si celle-ci est écartée, malgré le caractère habituellement sporadique de l'association malformative, le généticien pourra éventuellement prescrire une ACPA, voire un séquençage haut débit ciblé ou non (exome). En effet, des mutations récessives du gène *TRAP1* ont été identifiées dans 3 familles atteintes d'association VACTERL. Cependant, il faut noter que les anomalies radiales n'étaient présentes dans aucune de celles-ci. Il n'existait de malformation des membres que dans un seul cas (hypoplasie de l'humérus)

Le syndrome de Holt-Oram [MIM #142900]

Le syndrome de Holt-Oram (HOS) est le plus fréquent des syndromes « cœur-main », sa prévalence à la naissance est estimée à 1/100 000. Il associe des anomalies du rayon radial des membres supérieurs de sévérité très variable et une cardiopathie congénitale et/ou des troubles du rythme cardiaque.

Les anomalies du rayon radial sont constantes et sont, le plus souvent, des anomalies déficitaires (79,5% des cas selon la série de Vanlerberghe et al. [Vanlerberghe et al. 2019]). Dans les autres cas, il s'agit de pouces triphalangés ou digitalisés, mais pas de polydactylie préaxiale (duplications du pouce) [Vanlerberghe et al. 2019]. Ces anomalies du rayon radial sont souvent asymétriques et peuvent être de sévérité très variable (limitées au pouce, avec atteinte radiale – hypoplasie, agénésie, synostose radioulnaire – voire allant jusqu'à la phocomélie). Elles sont fréquemment associées à une atteinte de la mobilité des épaules et de la ceinture scapulaire. Les membres inférieurs ne sont pas touchés.

Les anomalies cardiaques sont de sévérité très variable et sans corrélation avec le degré d'atteinte des membres. Elles sont observées chez 75% à 90% des patients [Vanlerberghe et al. 2019]. La malformation cardiaque la plus fréquente est la communication inter-auriculaire (CIA), mais il peut s'agir de CIV, d'anomalies valvulaires ou de cardiopathies plus complexes. Il est important de noter que 30% des patients présentent des troubles du rythme cardiaque, même en l'absence de cardiopathie congénitale. Ce point est à prendre en considération pour la prise en charge des patients.

Les autres malformations sont plus rares, *pectus excavatum* et malformation pulmonaire notamment.

La prise en charge d'un patient atteint de HOS doit impliquer une équipe multidisciplinaire comportant des compétences en Génétique clinique, Cardiologie, Orthopédie et Chirurgie de la main et Psychologie au sein d'un CLAD. La prise en charge chirurgicale et médicamenteuse dépendra du type et de la sévérité des malformations. Une surveillance cardiologique annuelle avec réalisation au minimum d'un ECG, voire d'un Holter en cas de troubles du rythme doit être maintenue à vie.

Le HOS est transmis sur un mode autosomique dominant avec grande variabilité d'expression même intrafamiliale. Dans les formes typiques, une mutation du gène *TBX5* est identifiée dans environ 70% des cas [Mc Dermott et al. 2019 ; Vanlerberghe et al. 2019]. L'analyse du gène *TBX5* est donc recommandée, de préférence au sein d'un panel de gènes impliqués dans les anomalies radiales, voire les malformations des membres de manière plus globale, ce qui permettra d'écarter les diagnostics différentiels. Il y a peu de corrélations génotype/phénotype, cependant, dans une série récente, Vanlerberghe et al. ont observé l'association des cardiopathies complexes avec les mutations ponctuelles et les anomalies d'épissage responsables d'un allongement de la protéine *TBX5*.

En l'absence de mutation du gène *TBX5* chez un patient atteint de HOS, la question du diagnostic différentiel doit être posée (Surtout : Maladie de Fanconi Cf. *supra*, Syndrome de Okihiro ou acro-réno-oculaire et embryo-fœtopathie au Valproate Cf. *infra*). Il est également possible que des anomalies de la régulation du gène *TBX5* soient en cause, comme cela a pu être démontré chez des patients atteints de cardiopathie isolée.

Le conseil génétique familial est important : un sujet atteint aura un risque de 50% de transmission lors de chaque grossesse. Il est important de noter la variabilité d'expression intrafamiliale, de rares cas de défaut de pénétrance et la possibilité de mosaïque somatique [Vanlerberghe et al. 2019]. La question du DPN ou du DPI pourra éventuellement être discutée en fonction de l'histoire familiale.

Les anomalies du gène SALL4 (SALL4 –Related disorders) [MIM #607323 et #147750]

Les anomalies du gène *SALL4* regroupent le syndrome de Okihiro, ou Duane Radial Ray syndrome ou syndrome acro-réno-oculaire [MIM #607323] qui est le principal diagnostic différentiel du HOS, même s'il associe, le plus souvent, de très nombreuses autres anomalies et le syndrome Oculo-Oto-Radial [OORS ou IVIC ; MIM #147750]. En effet, certains patients chez lesquels le diagnostic de HOS avait été initialement porté, sont en réalité porteurs de variations délétères du gène *SALL4* [Vanlerberghe et al. 2019].

Ces pathologies sont rares et leur prévalence n'est pas connue.

Les patients atteints du syndrome de Okihiro présentent, à des degrés divers, l'association d'anomalies des membres supérieurs comparables à celles du HOS, parfois associées à d'autres anomalies osseuses (scoliose, fusions vertébrale, pieds plats ...), de malformations oculaires (microphthalmie, colobome irien ou rétinien, cataracte ...) et/ou d'anomalies de la mobilité oculaire (strabisme, anomalie de Duane ...), des oreilles (malformations du pavillon et/ou surdité), des voies aériennes supérieures (atrésie ou sténose des choanes), du tube digestif (maladie de Hirschsprung, sténose ou imperforation anale), des voies urinaires (reins ectopiques, en fer à cheval, agénésie rénale, hydronéphrose, reflux vésico-urétéral ...), une atteinte endocrinienne (déficit en GH) et, chez environ 25% des patients, des cardiopathies comparables à celles observées dans le HOS.

Le syndrome IVIC associe, avec la même variabilité d'expression, des anomalies comparables et une thrombocytopénie.

La prise en charge d'un patient atteint de *SALL4*-RD doit impliquer une équipe multidisciplinaire comportant des compétences en Génétique clinique, Ophtalmologie, ORL, Cardiologie, Orthopédie et Chirurgie de la main, Endocrinologie, Néphrologie et Psychologie, au sein d'un CLAD

Les deux pathologies sont transmises sur un mode autosomique dominant avec variabilité d'expression. Les mutations du gène *SALL4* sont responsables d'une perte de fonction protéique. Il n'y a pas de corrélation génotype-phénotype décrit, mais des mutations différentes de *SALL4* (aboutissant à un gain de fonction protéique) ont été récemment identifiées chez des femmes présentant une insuffisance ovarienne précoce. La question du DPN ou du DPI pourra éventuellement être discutée en fonction de l'histoire familiale.

L'embryo-fœtopathie au Valproate

Le Valproate (Dépakine®, Dépamide®, Dépakote®, Dépakine Chrono®, Micropakine® et génériques), est un anticonvulsivant utilisé dans le traitement de l'épilepsie maternelle et de certains troubles de l'humeur bipolaire. Avec un effet dose, une susceptibilité individuelle et une potentialisation si d'autres anticonvulsivants lui sont associés, il peut, lorsqu'il est utilisé chez la femme enceinte, être responsable d'anomalies du développement du fœtus.

Au sein de celles-ci, les anomalies réductionnelles du rayon radial sont parmi les plus rares, mais la question de la prise de Valproate devra systématiquement être posée devant un nouveau-né présentant une anomalie du rayon radial, surtout en cas de malformations associées connues pour pouvoir être liées à la tératogénicité de cette molécule (anomalie de fermeture du tube neural, cardiopathie, craniosténose notamment trigonocéphalie, malformation génitale notamment hypospadias) et /ou une dysmorphie caractéristique (front haut et large, saillie de la suture métopique, sourcils arqués latéralisés, sillons sous palpébraux, épicanthus, base du nez élargie, narines antéversées et columelle effacée, long philtrum aux crêtes peu marquées et vermillon supérieur fin, petite bouche, micro rétrognathie et oreilles dysplasiques bas implantées). Il faudra alors être particulièrement vigilant tout au long du développement de l'enfant, compte tenu du risque de troubles du neurodéveloppement et des apprentissages qui sont observés dans 30 à 40 % des cas.

La prise en charge d'un enfant porteur d'une embryo-fœtopathie au Valproate doit impliquer une équipe multidisciplinaire adaptée au sein d'un CLAD ou d'un CRMR pour les maladies rares du développement cérébral et déficiences intellectuelles, ou par un centre de référence des troubles du langage et des apprentissages, et le cas échéant l'orientation vers un centre de ressource autisme.

En l'absence de marqueurs biologiques permettant d'affirmer le diagnostic, les autres étiologies d'anomalies radiales doivent être envisagées et écartées.

Le syndrome de Nager [MIM #154400]

Le syndrome de Nager est caractérisé par l'association d'anomalies radiales déficitaires de sévérité variable et d'une dysostose mandibulo-faciale responsable d'une dysmorphie caractéristique. Il s'agit d'une pathologie exceptionnelle, dont la prévalence n'est pas connue avec précision.

L'atteinte des membres supérieurs est constante [Petit et al. 2014], bilatérale, de sévérité très variable, le plus souvent réductionnelle (hypo/aplasie des pouces, hypo/aplasie des radii, fréquente synostose radio-ulnaire), mais parfois sous la forme de pouces triphalangés. Des anomalies des membres inférieurs (pieds bots, hallux valgus, hypoplasie du premier métatarsien, orteils manquants ou chevauchants) ont parfois été décrites, mais semblent rares, de même que les anomalies rachidiennes (scoliose). La dysmorphie faciale est caractéristique des dysostoses mandibulo-faciales : obliquité en bas et en dehors des fentes palpébrales, colobome de la paupière inférieure, hypoplasie malaire et de l'arche zygomatique, hypoplasie mandibulaire responsable d'une micro rétrognathie, fente palatine, ankylose de l'articulation temporo-mandibulaire, oreilles

dysplasiques, bas implantées et en rotation postérieure souvent associées à une atrésie du conduit auditif externe. Enfin, une surdité est retrouvée chez 88% des patients de la littérature [Petit et al. 2014].

Les autres anomalies sont plus rares (cardiopathie congénitale, le plus souvent de type CIV, chez 15% des patients [Petit et al. 2014], anomalies laryngées, rénales ...). La majorité des patients ne présentent pas de déficience intellectuelle.

La prise en charge d'un patient atteint d'un syndrome de Nager doit impliquer une équipe multidisciplinaire comportant des compétences en Génétique clinique, Chirurgie plastique et reconstructive avec une expertise dans les malformations de la face, Orthopédie et Chirurgie de la main et Psychologie et, si besoin, Cardiologie, au sein d'un CLAD.

Le syndrome de Nager est le plus souvent transmis sur un mode autosomique dominant avec variabilité d'expression (même si la majorité des cas décrits sont sporadiques). Il est probablement génétiquement hétérogène. Cependant, un seul gène a été identifié à ce jour : il s'agit de SF3B4, dont les variations délétères ou délétions sont retrouvées chez environ 2/3 des patients. En cas de mutation identifiée du gène SF3B4, la question du DPN ou du DPI pourra éventuellement être discutée.

Le syndrome Lacrimo-Auriculo-Dento-Digital [MIM #149730]

Le syndrome Lacrimo-Auriculo-Dento-Digital (LADD), encore appelé syndrome de Levy-Hollister est, lui aussi, exceptionnel. Il associe des anomalies très variables du rayon radial des membres supérieurs, le plus souvent réductionnelles (mais pouvant aussi être des pouces triphalangés) à des anomalies dentaires et des glandes salivaires (hypodontie, microdontie, anomalies de forme, caries..., des glandes et canaux lacrymaux (aplasie ou hypoplasie, responsables de conjonctivites à répétition voire d'alacrimie), des oreilles (malformations des pavillons, surdité). Plus rarement, une dysmorphie faciale a été décrite (front haut, telecanthus, fentes palpébrales obliques en bas et en dehors, prognathisme) ainsi que des anomalies rénales, respiratoires et/ou génitales.

La prise en charge d'un patient atteint d'un syndrome LADD doit impliquer une équipe multidisciplinaire comportant des compétences en Génétique clinique, ORL, Chirurgie dentaire, Orthopédie et Chirurgie de la main et Psychologie et, si besoin, Néphrologie, Pneumologie, au sein d'un CLAD.

Le LADD est transmis sur un mode autosomique dominant avec très grande variabilité d'expression. Il est génétiquement hétérogène, rattaché à des mutations de différents gènes de la voie des FGF (*FGFR2*, *FGFR3* et *FGF10*). Si la cause moléculaire a été identifiée, la question du DPN ou du DPI pourra éventuellement être discutée en fonction de l'histoire familiale.

Les anomalies du gène RECQL4 (RECQL4-Related disorders) [MIM #266280 ; #266280 et #218600]

Les pathologies liées aux variations délétères de *RECQL4* sont caractérisées par la présence d'anomalies radiales et d'un risque augmenté de pathologies néoplasiques.

Le syndrome de Rothmund Thomson (RTS) [MIM #268400] est génétiquement hétérogène. Il est caractérisé par l'association d'anomalies cutanées (poïkilodermie, hyperkératose des extrémités, dysplasie ectodermique), dentaires (microdontie, retard d'éruption, caries...), des cheveux (rares, voire une alopecie), un retard de croissance à début anténatal avec troubles digestifs (difficultés d'alimentation, diarrhée, vomissements), une cataracte juvénile, et un risque augmenté d'hémopathies (myélodysplasie, leucémie) et de cancers (ostéosarcomes, carcinomes baso-cellulaires et mélanomes). Les anomalies osseuses (anomalies de la trabéculatation, fragilité osseuse) sont fréquentes, mais les anomalies réductionnelles radiales et anomalies des rotules plus rares. Un déficit immunitaire est parfois décrit. Il n'y a pas de déficience intellectuelle. Le type II est lié à des mutations bialléliques du gène *RECQL4*, c'est dans ce type que les

anomalies radiales semblent le plus souvent observées. Le type I a été récemment rattaché à des mutations du gène *ANAPC1*.

Le terme RAPADILINO [MIM #266280] est un acronyme anglophone (Radial ; PATella / PALate; DIarrhea / Dislocated joints ; Little ; NOse). Depuis la première description en 1989, très peu de patients ont été décrits dans la littérature, essentiellement en Finlande en raison d'un effet fondateur. Ils sont atteints d'une anomalie réductionnelle bilatérale des rayons radiaux des membres supérieurs, d'hypo ou aplasie de la rotule (Patella) et d'une instabilité articulaire, d'un retard de croissance à début anténatal avec troubles digestifs à type de diarrhée dans l'enfance. On note une dysmorphie faciale caractérisée par un grand nez tubulaire et, plus rarement des anomalies des pavillons des oreilles. La voix est souvent haut perchée. Le risque de cancer est augmenté (lymphomes, ostéosarcomes) Le syndrome RAPADILINO a été, lui aussi, rattaché à des variations délétères homozygotes ou hétérozygotes composites du gène *RECQL4*, dont la mutation fondatrice finlandaise p.Ala420_Ala463del.

Le syndrome de Baller-Gérolde (BGS) [MIM #218600] est la troisième pathologie rattachée aux mutations de *RECQL4*. Sa prévalence est probablement inférieure à 1/1 000 000 [Mo et al. 2018]. Il associe une craniosténose (le plus souvent coronale) à des anomalies réductionnelles radiales, une petite taille, parfois une hypoplasie des rotules et une poïkilodermie. Il n'y a le plus souvent pas de déficience intellectuelle. Le risque de pathologie néoplasique dans le BGS semble plus rare que celui observé dans les autres pathologies liées aux mutations de *RECQL4*.

La prise en charge d'un patient atteint d'une des pathologies du spectre des mutations de *RECQL4* doit impliquer une équipe multidisciplinaire comportant des compétences en Génétique clinique, Dermatologie, Oncologie, Ophtalmologie et Psychologie au sein d'un CLAD. Une surveillance, au *minimum* annuel, est recommandée. Une attention particulière doit être apportée aux douleurs osseuses compte tenu du risque d'ostéosarcome et une protection solaire stricte doit être prescrite.

Les pathologies du « spectre *RECQL4* » sont transmises sur un mode autosomique récessif. Parmi les patients porteurs de variations délétères de *RECQL4*, 63% ont un RTS environ 30% ont un syndrome RAPADILINO et moins de 10% ont un BGS. Il n'y a pas de corrélation génotype/phénotype évidente et la symptomatologie peut être variable au sein d'une même fratrie. Les parents d'un sujet atteint ont un risque de 25% de récurrence au cours de chaque grossesse. La réalisation d'un DPN ou DPI peut être discutée compte tenu du pronostic.

Autres diagnostics

De très nombreux autres diagnostics pourront être évoqués par le médecin généticien et/ou posés lors de l'analyse moléculaire, parmi lesquels : le syndrome de Townes-Brooks [MIM #107480] (*SALL1*), la maladie de Blackfan Diamond [MIM #PS105650], le syndrome de Roberts [MIM #268300] (*ESCO2*), l'association Radioulnar Synostosis With Amegakaryocytic Thrombocytopenia 1 [RUSAT1, MIM #605432] (*HOXA11*); le syndrome de Steinfeld [MIM #184705] etc.

En résumé pour les aspects génétiques

L'extrême hétérogénéité des étiologies d'une anomalie déficitaire du rayon radial impose d'adresser le patient à un médecin généticien syndromologiste au sein d'un CLAD. L'avis d'une équipe bioclinique de Génétique experte dans les malformations des membres peut être une aide importante. En effet, du diagnostic dépend en partie la prise en charge du patient, la prévention de certaines complications et l'information génétique familiale, puis plus tard, lorsqu'il sera lui-même en âge de procréer, le conseil génétique pour le patient lui-même.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Professionnels impliqués et modalités de coordination :

La prise en charge est pluri professionnelle et coordonnée par un chirurgien orthopédiste pédiatre et/ou un médecin MPR impliqués dans la prise en charge de cette pathologie sur le plan régional. La prise en charge de cette affection peut relever de la chirurgie orthopédique, de la médecine physique et de réadaptation (rééducation adaptée, réadaptation en vue d'une insertion sociale et scolaire optimale, activité physique adaptée), et nécessite souvent un suivi psychologique en lien avec le pédiatre et le médecin traitant.

Les professionnels impliqués sont :

- Chirurgien orthopédiste pédiatre ;
- Médecin MPR ;
- Médecin traitant et pédiatre ;
- Médecin et infirmière scolaires afin de faciliter et encadrer une intégration ou éviter des interdictions ou exclusions des enfants suivis pour une main bote radiale ;
- Centre médico-psychologique (CMP) si besoin d'un suivi psychologique régulier ;
- Psychologue : après le contact avec la famille en période initiale, un suivi psychologique est proposé.
- Ergothérapeutes et kinésithérapeutes ;
- Psychomotricien et Orthophonie (hors CMP) si retard associé
- CAMSP
- Assistante sociale si besoin pour les démarches administratives (dossier MDPH, ESS, financement de matériels spécifiques, dispositif d'adaptation à l'école...)

Ces démarches sont destinées à aider le patient, ses parents et leur entourage à comprendre la maladie et les traitements.

4.2 Prise en charge orthopédique à la naissance

Lorsque la naissance a eu lieu dans un centre prenant en charge cette pathologie, le chirurgien et/ou le pédiatre de maternité ou de néonatalogie doivent annoncer le diagnostic aux parents. Le plus souvent, l'enfant n'est pas né à la maternité d'un centre prenant en charge cette pathologie. Dans ce cas, il est orienté vers une consultation spécialisée et une rencontre entre les parents et le chirurgien est organisée pour évoquer les possibilités thérapeutiques et répondre aux questions des parents. L'information doit être adaptée et personnalisée ; idéalement un document écrit avec les principales étapes du suivi sera adressé au médecin traitant à la sortie de l'enfant de la maternité.

Comme pour toutes malformations congénitales, la première consultation est capitale et doit se faire dans un délai raisonnable pour répondre à l'anxiété du couple et à de nombreuses questions :

- Est-ce héréditaire, peut-on avoir d'autres enfants ?
- Mon enfant aura-il une descendance normale ?
- Sera-t-il handicapé ?
- Quel traitement proposer, pour quel bénéfice ?
- Quel planning opératoire envisage-t-on ?

- Y aura-t-il des répercussions dans la vie quotidienne, sa scolarité...

L'objectif thérapeutique étant de ré axer la main sous l'avant-bras, des attelles de posture peuvent être utilisées dès la naissance. De nombreuses contraintes techniques rendent la réalisation de ces attelles difficiles : membre atteint souvent de petite taille, peau du nouveau-né fragile, irréductibilité de la déformation ; ainsi, elles ne doivent être instaurées que si elles permettent une réduction de la déformation, sans provoquer de lésion cutanée ou de douleurs. Des contrôles réguliers permettent de s'assurer de la bonne tolérance des attelles et de les adapter à la croissance. Des séances de kinésithérapie associant étirement des parties molles et travail passif des articulations peuvent également aider à lutter contre les rétractions. Ces séances sont particulièrement importantes en cas de raideur du coude en extension. Une orthèse de flexion du coude peut être indiquée. Ces mesures non chirurgicales doivent accompagner au mieux l'enfant lors de sa première année de croissance. En fonction de l'évolution, un traitement chirurgical sera alors discuté vers l'âge d'un an.

4.3 Prise en charge en ergothérapie et kinésithérapie

La mise en place d'orthèse de correction du poignet pour garder/ gagner en souplesse avant une intervention de centralisation du poignet, ou après pour maintenir le résultat est souvent indiquée (Figure 6). La rééducation se concentrera sur les étirements des parties molles ainsi que sur des sollicitations motrices profitant de la plasticité cérébrale. Selon les possibilités fonctionnelles et la demande de la famille, les propositions thérapeutiques peuvent aller de l'abstention à des interventions chirurgicales complexes. Quel que soit le traitement décidé, des bilans fonctionnels et des aménagements de l'environnement seront souvent nécessaires.

Les objectifs de la prise en charge en ergothérapie comportent une réflexion sur les résultats fonctionnels d'une éventuelle intervention chirurgicale tout en sachant que le côté fonctionnel prime sur le côté esthétique. Qu'une intervention soit réalisée ou non, il faudra de toutes les façons optimiser ses possibilités fonctionnelles et mettre en place des adaptations de l'environnement (maison, scolaire, loisirs).

Les bilans par la suite doivent prendre en compte les mobilités articulaires de l'ensemble du membre supérieur, les préhensions avec la force de préhension, les capacités fonctionnelles (aires corporelles d'atteintes), la coordination bi manuelle et les acquisitions en fonction de l'âge (habillage, repas, toilette, WC, scolaire, loisirs). Il faudra particulièrement prendre en compte des possibilités de main-bouche, main-zone périnéale postérieure pour les soins d'hygiène, ainsi que l'orientation globale de la main.

Dans les mains botes unilatérales, l'enfant est généralement indépendant dans les actes de la vie quotidienne. La main bote est généralement une main d'assistance.

Dans les formes bilatérales, une attention particulière doit être portée à la coordination bi manuelle et à la spécialisation de chacune des mains dans leur fonction. Il faudra bien évaluer au cours de la croissance la possibilité de réaliser le « main-bouche » et d'atteindre la zone périnéale postérieure pour l'indépendance de la personne au quotidien.

Ceci est à prendre en compte au cours de la réflexion sur des interventions chirurgicales, deux avant-bras très courts ne permettant pas d'atteindre le périnée pour l'hygiène, il pourra être discuté un allongement de membre même si l'indication de centralisation du poignet n'est pas retenue.

Une main bote bilatérale avec des coudes en extension doit faire maintenir un poignet désaxé qui permettra d'atteindre la bouche pour l'alimentation.



Figure 6 : Orthèse de stabilisation du poignet

4.4 Techniques et indications chirurgicales

L'objectif primaire du traitement est d'améliorer l'aspect cosmétique et la fonction. Si le premier objectif est généralement atteint, les publications montrent que l'amélioration fonctionnelle est plus aléatoire et ce pour deux raisons : tout d'abord, les enfants s'adaptent bien à leurs malformations, et d'autre part, les limitations fonctionnelles sont souvent en rapport avec des anomalies associées de la main. Néanmoins, la stabilisation du carpe et la correction de la déviation radiale du poignet apportent plusieurs avantages fonctionnels :

- Une amélioration de la fonction mécanique des fléchisseurs des doigts et de la force de serrage pour les absences complètes ou partielles du radius.
- Un avant-bras d'une longueur utile, l'ulna servant d'axe de croissance. Le cartilage de croissance ulnaire distal serait mieux stimulé par les forces axiales (Manske).

Par ailleurs, la chirurgie d'une hypoplasie du pouce associée sera facilitée si le poignet n'est plus en forte inclinaison radiale. Le patient aura une meilleure utilisation de son pouce s'il est rendu visible par un positionnement du poignet dans l'axe de l'avant-bras.

En cas de raideur du coude en extension persistante malgré la rééducation, la correction de la main bote par réalignement du poignet va altérer certains aspects de la fonction du membre, notamment pour les mouvements de main-bouche, main-tête et les activités bimanuelles. L'absence de flexion active du coude est pour de nombreux auteurs une contre-indication à la chirurgie de correction du poignet. La flexion active du coude peut néanmoins être obtenue par un transfert musculaire (type latissimus dorsi) en cas de flexion passive présente.

Lorsque la flexion active du coude est présente, une indication chirurgicale est souvent posée :

- a) Certains patients présentent une importante inclinaison radio-palmaire de leur main avec une insuffisance osseuse limitée au versant radial du carpe et à la colonne du pouce. En cas d'échec du traitement fonctionnel par orthèses et manipulations, il est alors justifié d'entreprendre un traitement chirurgical afin de libérer le versant radial de l'articulation radio-carpienne (i.e., arthrolyse) et de transférer les tendons des muscles extenseurs de poignet sur le versant ulnaire du carpe afin d'améliorer les mobilités passives et actives du poignet ainsi que de prévenir une potentielle récurrence de la déformation.
- b) Les formes avec hypoplasie radiale de type Bayne I ou II peuvent faire discuter une intervention chirurgicale visant à ré axer le poignet en cas de gêne fonctionnelle et esthétique, et après traitements par orthèse et kinésithérapie. Un allongement est le plus souvent indiqué afin de restaurer l'index radio-ulnaire distal. L'allongement osseux peut être réalisé en extemporané ou progressivement avec l'aide d'un fixateur externe radio-radial. Il est généralement associé à une arthrolyse radio-carpienne.

Durant toute la période d'allongement et de consolidation du radius, un second fixateur externe, ulno-métacarpien, peut être mis en place afin de maintenir le poignet et la main axés sur l'avant-bras et faciliter ainsi l'allongement radial (i.e., neutralisation).

- c) En cas d'hypoplasie sévère du radius de type Bayne III ou IV, il faudra traiter à la fois 1) la rétraction des parties molles, 2) la réduction/stabilisation du poignet et 3) l'incurvation de l'ulna.

En cas de rétraction importante des parties molles, une distraction progressive devra être réalisée à l'aide d'un fixateur externe afin d'étirer les parties molles et d'aligner le carpe sur l'ulna (Figure 7). Cette technique de distraction représente une avancée majeure dans le traitement de la main bote radiale, permettant à la fois de diminuer les risques de souffrance neuro-vasculaire per-opératoire et d'éviter un raccourcissement de l'avant-bras (Kessler, Sabharwal, Romana).



Figure 7 : main bote avec agénésie radiale complète traitée par distraction première

Les autres techniques de gestion des parties molles en cas de rétraction moindre comportent la réalisation d'une libération articulaire associée à différents lambeaux cutanés sans distractions préalables (Evans), avec notamment des lambeaux de rotation arrondis, dorsaux ou palmaires, uni- ou bilobés, ou triangulaires, ulnaires et radiaux (i.e., plasties en Z).

Deux techniques chirurgicales d'alignement du poignet sont couramment pratiquées : **centralisation** (alignement de l'ulna avec le 3^{ème} / 4^{ème} métacarpien) ou **radialisation** (alignement de l'ulna avec le 2^{ème} métacarpien), selon les habitudes du chirurgien (Figure 8). Une broche axiale de maintien de la correction devra être laissée en place durant la croissance en cas de centralisation (Figure 9) ou pour une durée de 3 mois en cas de radialisation. Un geste complémentaire de type libération des parties molles, retente de la capsule ulno carpienne et transfert d'un extenseur du poignet (avancement de l'ECU ou transfert médial de l'ECRB ou ECRL) peut être associé. Une ou deux ostéotomies de l'ulna sont habituellement pratiquées en cas de forte incurvation.

Les inconvénients sont représentés par un enraidissement du poignet et un risque de troubles de croissance de l'ulna distal, surtout présent pour les interventions réalisées après 8 ans (Lamb). La fonctionnalité finale, quel que soit le traitement, est principalement en relation avec la qualité du pouce et des chaînes digitales en termes de souplesse et de force.

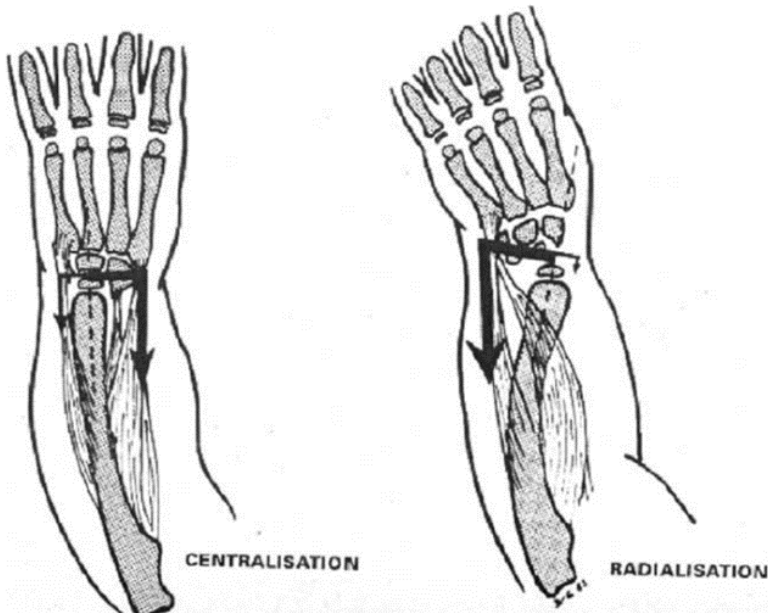


Figure 8 : techniques de centralisation et de radialisation



Figure 9 : main bote avec agénésie complète traitée par centralisation par brochage avec double ostéotomie de l'ulna après distraction première.

D'autres techniques de stabilisation ulno-carpienne ont été proposées pour le traitement des mains botes radiales sévères, avec notamment le transfert vascularisé d'articulation métatarso-phalangienne d'orteil, la transposition sous-périostée de l'ulna distal, ou encore la pollicisation de l'index emportant l'entièreté du 2^{ème} métacarpien, lequel est fixé de façon proximale au tiers distal de l'ulna. Néanmoins, malgré des descriptions relativement anciennes, les séries cliniques rapportant l'emploi de ces techniques restent rares dans la littérature.

Quel que soit la technique choisie, il sera crucial de préserver le réseau veineux dorso-radial afin de pouvoir réaliser une éventuelle pollicisation dans de bonnes conditions.

À distance, si la brièveté de l'ulna engendre des problématiques esthétiques (i.e., atteinte unilatérale) ou fonctionnelles importantes (i.e., atteinte bilatérale avec difficultés pour les l'hygiène périnéale), la réalisation d'un allongement de l'avant-bras peut être proposé en fin de croissance. Cependant, il est absolument indispensable de s'assurer que le patient et ses parents aient bien intégré les complications et les résultats de ce type de chirurgie, les bénéfices étant souvent modérés pour des taux de complications élevés.

De même, en cas de récurrence de la déformation à l'adolescence, il sera possible de proposer une arthrodèse ulno-carpienne avec ostéotomie ulnaire de correction afin d'obtenir une main stable et bien orientée.

4.5 Prise en charge psychologique

Il est primordial de considérer la détresse psychique, d'écouter les familles, de les aider à poser des questions et à exprimer leurs émotions. Cette écoute adaptée aux parents permet souvent de baisser l'anxiété, d'exprimer les ressentis, la peur, le sentiment de culpabilité, le rejet... Les mots doivent être choisis et il faut aider le couple à appréhender son enfant dans sa globalité car il ne pense bien souvent plus qu'à la malformation du bébé, « ce qui lui manque ».

L'information donnée à la famille doit se faire au mieux dans un cadre pluridisciplinaire et doit porter sur la nature de la malformation, sa prise en charge initiale, ainsi que les modalités du suivi, les traitements prescrits, les résultats possiblement obtenus par la chirurgie et les effets indésirables possibles de ceux-ci. Il faut informer les parents de l'existence du centre de référence et des centres de compétences sur les malformations de membres de l'enfant, la possibilité d'une prise en charge psychologique et de bénéficier de l'aide des services sociaux, et la nécessité d'une consultation de génétique médicale.

Après l'annonce, il faut accompagner le couple parental à dépasser l'étape de choc, les soutenir pour accueillir et investir cet enfant « différent », proposer des entretiens psychologiques faits par les psychologues du service de soin ou orienter vers des thérapeutes en ville (PMI, CMP enfant...). Un accompagnement précoce des parents permet de minimiser le risque des troubles affectifs dans la relation entre le bébé et ses parents. Le soutien à la parentalité doit commencer dès la période anténatale. Les traitements peuvent par ailleurs être contraignants (Orthèse/chirurgie) notamment pour les enfants en bas-âge n'en comprenant pas la finalité (2/4 ans).

Etape de suivi

Il est important de proposer un espace de parole pour l'enfant, l'aider à faire avec sa différence visible et gérer les répercussions psycho-sociales.

Par la suite, le développement psychomoteur et global de l'enfant devra être régulièrement évalué. Il devra être accompagné lors de l'intégration dans une crèche puis à l'école maternelle.

La problématique liée à la scolarisation revient fréquemment. Des questions peuvent se poser sur la stigmatisation, et les limitations dans la participation à la vie scolaire.

Les professionnels impliqués dans la prise en charge de l'enfant pourront si besoin accompagner l'équipe pédagogique (comment parler de la malformation de l'enfant ?), mettre en place des adaptations, réfléchir ensemble sur les potentialités fonctionnelles de l'enfant pour éviter de le sur-handicaper en lui adjoignant une aide humaine (AVS) qui risque de faire à sa place ce qu'il est capable de faire seul (bien que peut être différemment des pairs). L'activité sportive doit être évoquée tout en sachant qu'il n'y a habituellement pas de contre-indication à la pratique de tous les sports mais des adaptations sont parfois nécessaires.

Etape de prise en charge des complications ou de certaines situations particulières

Le soutien psychologique pour l'enfant lui-même est utile pour lui permettre de poser ses questions et d'exprimer son vécu lors de la prise de conscience de sa différence.

L'enfant peut être en difficulté avec sa différence visible même si l'atteinte fonctionnelle n'est pas invalidante par rapport à son niveau de maturité.

L'accompagnement psychologique de l'enfant et de sa famille devra être proposé jusqu'à la transition enfant-adulte en prenant compte les questions de conduite automobile et d'intégration sociale. Le suivi psychologique pourra alors être proposé à des moments cruciaux de l'existence : choix des études et de la profession, intégration dans la vie active, rencontres amoureuses et éventuelles ruptures, désir d'enfant et question du risque de la transmission.

Le psychologue et la famille peuvent décider de l'interruption de ce suivi s'il n'est plus jugé utile.

4.6 Recours aux associations de patients

L'Assédea apporte un soutien actif aux familles d'enfants nés avec une malformation de membres. L'association aide les parents, les rassure et leur permet de rencontrer et d'échanger avec d'autres familles.

Les actions de l'Assédea sont nombreuses. Elle a entre autres pour rôle de fournir, grâce aux témoignages des membres de l'association, des informations à toutes les étapes de la vie : entrée à l'école et apprentissage de la vie sociale, permis de conduire ou informations sur les traitements.

Lien : <http://www.assedea.fr/>

5 Suivi, rééducation, intégration et transition adulte

L'enfant est généralement suivi tous les 6 à 12 mois au cours de sa croissance. Une radiographie de l'avant-bras sera pratiquée selon les données de l'examen clinique. Avec la croissance, la désaxation du poignet peut récidiver et nécessiter une reprise chirurgicale. Une situation fréquente est représentée par un déplacement du matériel ou une broche devenue trop petite pour la taille de l'avant-bras.

La rééducation au long cours comportera des mobilisations du coude et des chaînes digitales en cas de raideur.

Ces patients présentent de grandes capacités d'adaptation et d'intégration en société. Il n'y a pas de contre-indication théorique à la pratique des sports et loisirs. Le sport de haut niveau est également possible. L'enfant est seul capable de mesurer ses propres limites et il faut respecter sa décision de s'engager dans une activité sportive.

Pour la conduite automobile, des aménagements peuvent être nécessaires sur le véhicule pour pallier les difficultés fonctionnelles. L'apprentissage est possible dans une auto-école spécialisée disposant de voitures aménagées.

Après l'adolescence, les choses se stabilisent au niveau du poignet et le patient a bien intégré ses limites fonctionnelles et les compensations possibles. Il est rare qu'une intervention chirurgicale soit indiquée après la fin de croissance. Le patient devenu adulte pourra être suivi en cas de besoin dans un service de rééducation ou de chirurgie de la main en réseau avec les centres pédiatriques traitant les malformations des membres.

Il est important que le suivi médical se poursuive à l'âge adulte dans un centre de référence ou de compétence en coordination avec son médecin traitant.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Franck FITOUSSI, praticien titulaire du service de chirurgie orthopédique et réparatrice de l'enfant (Hôpital Armand Trousseau, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris, France) et consultant au centre de référence malformations des membres « CEREFAM », (Hôpitaux de Saint-Maurice, 14 rue du Val d'Osne, 94410 Saint-Maurice, France).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

Dr Manon Bachy-Razzouk, Chirurgien orthopédiste, Paris

Mme Naima Brennetot, psychologue, Hôpital National de Saint Maurice

Pr Franck Fitoussi, Chirurgien orthopédiste, Paris

Dr Malo Lehanneur, Chirurgien orthopédiste, Paris

Pr Sylvie Manouvrier-Hanu, Clinique de génétique médicale Guy Fontaine, Lille

Mme Coline Martinot-Lagarde, ergothérapeute, Hôpitaux de Saint Maurice

Dr Georges Pfister, Interne des Hôpitaux des Armées, Paris

Dr Didier Pilliard, Chirurgien orthopédiste, Paris

Dr Nathaly Quintero, Médecin de Médecine Physique et de Réadaptation, Hôpitaux de Saint Maurice

Groupe de travail multidisciplinaire

Association Assedea

Dr Maxime Bertrand, Pédiatre, Cholet

Mr Denis Chatel, kinésithérapeute, Paris

Dr Benoît de Courtivon, chirurgien orthopédiste pédiatre, Tours

Dr Aurélie Lucet, Médecin de Médecine Physique et de Réadaptation, Centre de rééducation de Bois Larris, Lamorlaye

Dr Claire Morgand, Médecin généraliste, Paris

Pr Stéphanie Pannier, Chirurgien orthopédiste pédiatre, Paris

Dr Sandra Whalen, Service de Génétique, Hôpital Trousseau

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS Main Bote Radiale ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du centre de référence.

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

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence, sites spécialisés et association(s) de patients

Centre de référence promoteur : Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Ile de France

Responsable : Pr VERLOES Alain

Adresse du siège :

Hôpital Universitaire Robert Debré – Service de Génétique
48, boulevard Sérurier
75019 Paris

Téléphone : 01 40 03 53 06

Fax : 01 40 03 22 77

Courriel : alain.verloes@aphp.fr

Centres de référence associés :

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Ile de France – Centre de Trousseau (Pr Fitoussi)

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Ile de France – Centre des Hôpitaux de Saint Maurice (Dr Quintero)

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Ile de France – Centre de Trousseau (Dr Whalen)

Coordonnateurs du PNDS :

Pr Frank Fitoussi

Adresse :

Hôpital Armand Trousseau, service d'orthopédie
26 avenue du Docteur Arnold Netter
75012 Paris

Téléphone : 01 44 73 66 13

Courriel : franck.fitoussi@aphp.fr

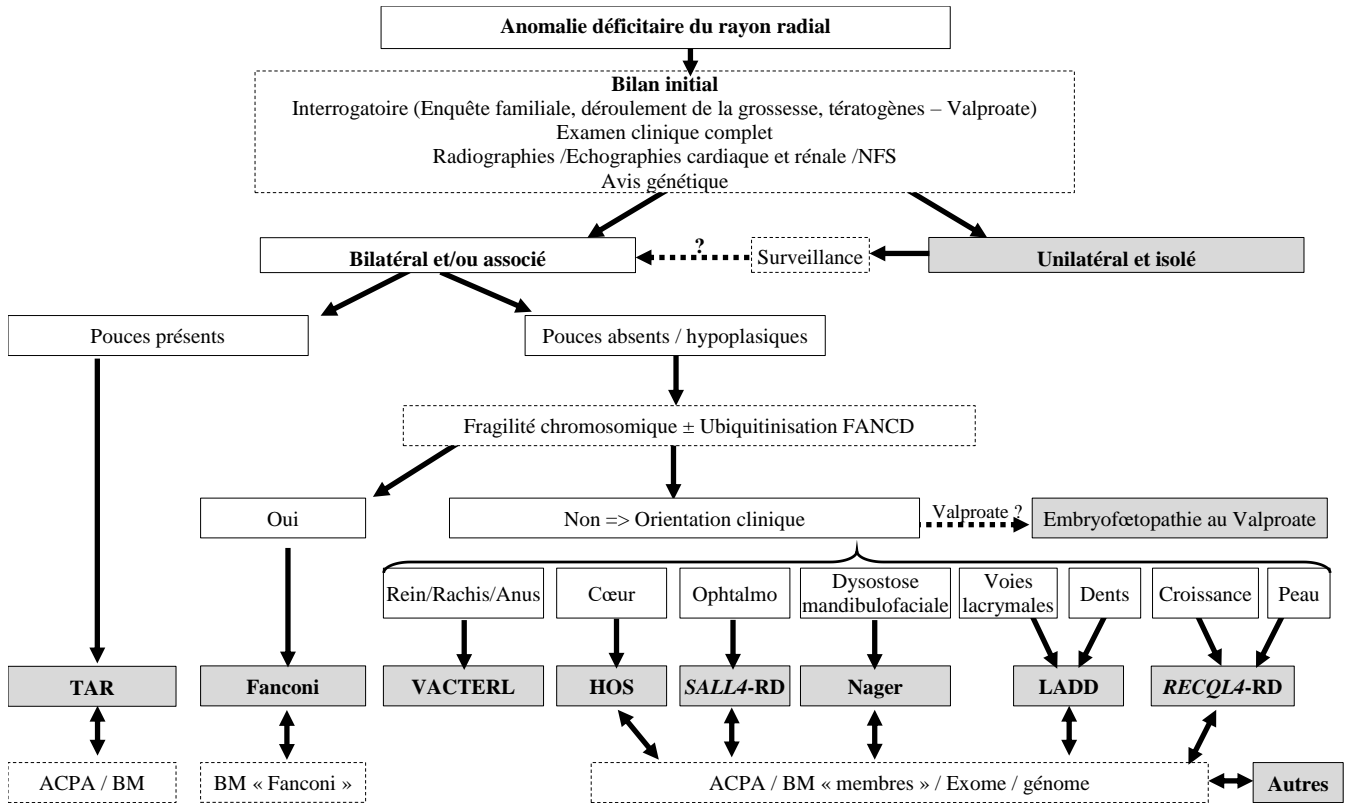
ASSEDEA (Association d'Etude et d'Aide aux Enfants Amputés) : <http://www.assede.fr/>

Etablissement de santé	Praticien
ÎLE-DE-FRANCE HÔPITAUX DE SAINT-MAURICE Centre de Référence des malformations des membres Pôle Enfant 12-14 rue du Val d'Osne 94410 SAINT-MAURICE Tél. : 01 43 96 63 50 Fax : 01 43 96 63 25	Dr QUINTERO Nathaly Médecine Physique et de Réadaptation Coordinatrice du site constitutif CEREFAM nathaly.quintero@qht94n.fr Dr CLAVIER Frédéric Chirurgien Orthopédiste frederic.clavier@qht94n.fr Dr CHAMBERON Marieke Médecine Physique et de Réadaptation marieke.chamberon@qht94n.fr
ÎLE-DE-FRANCE HÔPITAL ROBERT DEBRE Service de chirurgie orthopédique Pédiatrique 48 boulevard Sérurier 75019 PARIS Tél. : 01 40 03 20 00	Pr. ILHARREBORDE Brice Chirurgien Orthopédiste brice.ilharreborde@aphp.fr
ÎLE-DE-FRANCE HÔPITAL ARMAND TROUSSEAU Service de chirurgie orthopédique et réparatrice de l'enfant 26 avenue du Docteur Arnold Netter 75012 PARIS Tél. : 01 44 73 74 75	Pr. FITOUSSI Franck Chirurgien Orthopédiste franck.fitoussi@aphp.fr
ÎLE-DE-FRANCE HÔPITAL NECKER –ENFANTS MALADES Service d'orthopédie traumatologie pédiatrique 149 rue de Sévres 75743 PARIS Cedex 15 Tél. : 01 44 49 42 03	Pr. PANNIER Stéphanie Chirurgien Orthopédiste stephanie.pannier@aphp.fr
AMIENS Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens	Dr KLEIN Céline Chirurgien Orthopédiste

Service d'orthopédie pédiatrique 2, place Victor Pauchet – 80081 AMIENS Cedex Tél. :03.22.66.83.65 Fax : 03.22.66.77.64	klein.celine@chu-amiens.fr
BREST Centre hospitalier Morvan Pôle locomoteur gériatrique et infectieux- MPR. Service de chirurgie pédiatrique 2, avenue Foch – 29609 BREST Tél. : 02.98.22.39.26 / 02.98.22.33.20 Fax : 02.98.22.31.97	Dr HOUX Laetitia Médecine Physique et de Réadaptation Laetitia.houx@chu-brest.fr
MARSEILLE Hôpital La Timone Enfants Service de chirurgie orthopédique et pédiatrique 264 rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE Cedex 05 Tél. : 04 91 38 00 00	Pr. LAUNAY Franck Chirurgien Orthopédiste franck.launay@ap-hm.fr franck.launay@gmail.com
VALENTON Institut Robert Merle d'Aubigné Etablissement de rééducation et d'appareillage spécialisé dans l'appareil locomoteur 2 Emilion Michaut et Lucien Rabeux 94460 VALENTON Tél. : 01 43 10 80 51	

<p>LYON Hôpital Femme-Mère-Enfants Service de rééducation pédiatrique Unité l'Escale – Aile A1 Groupe hospitalier Est 59 boulevard Pinel 69677 BRON Cedex Tél. : 04 72 12 95 04</p>	<p>Dr MORARD Marie-Doriane Médecine Physique et de Réadaptation marie-doriane.morard@chu-lyon.fr</p>
<p>NANCY Centre Hospitalier Universitaire, Hôpitaux de Brabois, Hôpital d'enfants Service de Chirurgie Infantile Orthopédique Rue du Morvan – 54511 VANDOEUVRE Cedex Tél. : 03.83.15.47.15 (secrétariat) / 03.83.15.47.00 (ligne directe) / 03.83.15.47.07 (secrétariat du Pr. Pierre JOURNEAU)</p>	<p>Pr. JOURNEAU Pierre p.journeau@chu-nancy.fr</p>
<p>SAINT-ETIENNE Hôpital Bellevue Service de médecine physique et réadaptation 42055 SAINT-ETIENNE Cedex 2 Tél. : 04 77 82 87 29</p>	<p>Pr. GAUTHERON Vincent Médecine Physique et de Réadaptation vincent.gautheron@chu-st-etienne.fr</p>
<p>TOURS Hôpital d'enfants Gatien de Clocheville Service de chirurgie orthopédique et traumatologique 49 boulevard Béranger 37044 TOURS Cedex 1 Tél. : 02 47 47 47 61</p>	<p>Dr DE COURTIVRON Benoit Chirurgien Orthopédiste b.decourtivron@chu-tours.fr</p>
<p>TOULOUSE Hôpitaux de Toulouse Pôle Enfant. Service d'orthopédie et Traumatologie Hôpital des Enfants 330 avenue de Grand Bretagne TSA 70034 31059 Toulouse Cedex Tél. : 05 34 55 85 25</p>	<p>Pr. SALES DE GAUZY Jérôme Chirurgien Orthopédiste salesdegauzy.j@chu-toulouse.fr</p>

Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic génétique



Arborescence diagnostique

Annexe 4 : références bibliographiques

1. Albers CA, Paul DS, Schulze H, Freson K, Stephens JC, Smethurst PA, Jolley JD, Cvejic A, Kostadima M, Bertone P, Breuning MH, Debili N, Deloukas P, Favier R, Fiedler J, Hobbs CM, Huang N, Hurles ME, Kiddle G, Krapels I, Nurden P, Ruivenkamp CA, Sambrook JG, Smith K, Stemple DL, Strauss G, Thys C, van Geet C, Newbury-Ecob R, Ouwehand WH, Ghevaert C. Compound inheritance of a low-frequency regulatory SNP and a rare null mutation in exon-junction complex subunit RBM8A causes TAR syndrome. *Nat Genet.* 2012;44:435-439.
2. Bayne LG, Klug MS. Long-term review of the surgical treatment of radial deficiencies. *J Hand Surg Am* 1987;12(2):169-79.
3. Bhat SB, Kamath AF, Sehgal K, Horn BD, Hosalkar HS. Multi-axial correction system in the treatment of radial club hand. *J Child Orthop* 2009;3(6):493-8.
4. Brooks C. Rehabilitation of radial club hand. *Tech Hand Up Extrem Surg* 1998;2(1):78-85.
5. Buck-Gramcko D. Radialization as a new treatment for radial club hand. *J Hand Surg Am* 1985;10(6 Pt 2):964-8.
6. Buck-Gramcko D. Radialization for radial club hand. *Tech Hand Up Extrem Surg* 1999;3(1):2-12.
7. Carli D, Garagnani L, Lando M, Fairplay T, Bernasconi S, Landi A, Percesepe A. VACTERL (vertebral defects, anal atresia, tracheoesophageal fistula with esophageal atresia, cardiac defects, renal and limb anomalies) association: disease spectrum in 25 patients ascertained for their upper limb involvement. *J Pediatr.* 2014;164:458-62.e1-2.
8. Damore E, Kozin SH, Thoder JJ, Porter S. The recurrence of deformity after surgical centralization for radial clubhand. *J Hand Surg Am* 2000;25(4):745-51
9. Define D. Treatment of congenital radial club hand. *Clin Orthop Relat Res* 1970;73:153-9.
10. de Jong JP, Moran SL, Vilkki SK. Changing paradigms in the treatment of radial club hand: microvascular joint transfer for correction of radial deviation and preservation of long-term growth. *Clin Orthop Surg* 2012;4(1):36-44.
11. Evans DM, Gateley DR, Lewis JS. The use of a bilobed flap in the correction of radial club hand. *J Hand Surg Br* 1985;20(3):333-7.
12. Faivre L, Portnoi MF, Pals G, Stoppa-Lyonnet D, Le Merrer M, Thauvin-Robinet C, Huet F, Mathew CG, Joenje H, Verloes A, Baumann C. Should chromosome breakage studies be performed in patients with VACTERL association? *Am J Med Genet A.* 2005;137:55–58.
13. Fiesco-Roa MO, Giri N, McReynolds LJ, Best AF, Alter BP. Genotype-phenotype associations in Fanconi anemia: A literature review. *Blood Rev.* 2019 Jul 16:100589. doi: 10.1016/j.blre.2019.100589. [Epub ahead of print] Review.
14. Glossop ND, Flatt AE. Opening versus closing wedge osteotomy of the curved ulna in radial clubhand. *J Hand Surg Am* 1995;20(1):133-43.
15. Goldfarb CA, Manske PR, Busa R, Mills J, Carter P, Ezaki M. Upper-extremity phocomelia reexamined: a longitudinal dysplasia. *J Bone Joint Surg Am.* 2005, 87: 2639–48.
16. Goldfarb CA, Wall L, Manske PR. Radial longitudinal deficiency: the incidence of associated medical and musculoskeletal conditions. *J Hand Surg Am* 2006;31(7):1176-82.
17. Goldfarb CA, Murtha YM, Gordon JE, Manske PR. Soft-tissue distraction with a ring external fixator before centralization for radial longitudinal deficiency. *J Hand Surg Am* 2006;31(6):952-9.
18. Greenhalgh KL, Howell RT, Bottani A, Ancliff PJ, Brunner HG, Verschuuren-Bemelmans CC, Vernon E, Brown KW, Newbury-Ecob RA. Thrombocytopenia-absent radius syndrome: a clinical genetic study. *J Med Genet.* 2002;39:876-881.
19. Houeijeh A, Andrieux J, Saugier-veber P, David A, Goldenberg A, Bonneau D, Fouassier M, Journal H, Martinovic J, Escande F, Devisme L, Bisiaux S, Chaffiotte C, Baux M, Kerckaert JP, Holder-Espinasse M, Manouvrier-Hanu S. Thrombocytopenia-absent radius (TAR) syndrome: a clinical genetic series of 14 further cases. impact of the associated 1q21.1 deletion on the genetic counselling. *Eur J Med Genet.* 2011;54:e471-7.
20. James MA, McCarroll HR Jr, Manske PR. The spectrum of radial longitudinal deficiency: a modified classification. *J Hand Surg Am* 1999;24(6):1145-55.
21. James MA, Green HD, McCarroll HR Jr, Manske PR. The association of radial deficiency with thumb hypoplasia. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A(10):2196-205.
22. Kanojia RK, Sharma N, Kapoor SK. Preliminary soft tissue distraction using external fixator in radial club hand. *J Hand Surg Eur Vol* 2008;33(5):622-7.

23. Kawabata H, Shibata T, Masatomi T, Yasui N. Residual deformity in congenital radial club hands after previous centralisation of the wrist. Ulnar lengthening and correction by the Ilizarov method. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80(5):762-5.
24. Kessler I. Centralisation of the radial club hand by gradual distraction. *J Hand Surg Br* 1989;14(1):37-42.
25. Lamb DW. The treatment of radial club hand. Absent radius, aplasia of the radius, hypoplasia of the radius, radial paraxial hemimelia. *Hand* 1972;4(1):22-30.
26. Lamb DW. Radial club hand. A continuing study of sixty-eight patients with one hundred and seventeen club hands. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59(1):1-13.
27. Mahzar FN, Ebrahimi H, Jafari D, Mirzaei A. Radial head resection versus prosthetic arthroplasty in terrible triad injury: a retrospective comparative cohort study. *Bone Joint J* 2018;100-B(11):1499-1505.
28. Manske PR, McCarroll HR Jr, Swanson K. Centralization of the radial club hand: an ulnar surgical approach. *J Hand Surg Am* 1981;6(5):423-33.
29. Manske. *Congenital malformations of Hand and Forearm*, chapter 35, p433, Churchill Livingstone, 1998.
30. Matsuno T, Ishida O, Sunagawa T, Suzuki O, Ikuta Y, Ochi M. Radius lengthening for the treatment of Bayne and Klug type II and type III radial longitudinal deficiency. *J Hand Surg Am* 2006;31(5):822-9.
31. Melenaus MB. Radial club hand with absence of the biceps muscle treated by centralisation of the ulna and triceps transfer. Report of two cases. *J Bone Joint Surg Br* 1976;58-B(4):488-91.
32. Mehta PA, Tolar J. Fanconi Anemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. 2002 Feb 14 [updated 2018 Mar 8].
33. Mo JH, Manske PR. Surgical treatment of type 0 radial longitudinal deficiency. *J Hand Surg Am* 2004;29(6):1002-9.
34. Nanchahal J, Tonkin MA. Pre-operative distraction lengthening for radial longitudinal deficiency. *J Hand Surg Br* 1996;21(1):103-7.
35. Paley D. The Paley ulnarization of the carpus with ulnar shortening osteotomy for treatment of radial club hand. *SICOT J* 2017;3:5.
36. Peterson BM, McCarroll HR Jr, James MA. Distraction lengthening of the ulna in children with radial longitudinal deficiency. *J Hand Surg Am* 2007;32(9):1402-7.
37. Petit F, Escande F, Jourdain AS, Porchet N, Amiel J, Doray B, Delrue MA, Flori E, Kim CA, Marlin S, Robertson SP, Manouvrier-Hanu S, Holder-Espinasse M. Nager syndrome: confirmation of SF3B4 haploinsufficiency as the major cause. *Clin Genet*. 2014;86:246-251.
38. Pfister G, Le Hanneur M, Bachy M, Fitoussi F. Radial club hand treated with soft-tissue distraction and subsequent pin stabilization: mid- to long-term results. *J Hand Surg Eur Vol* 2020 Sep;45(7):729-36.
39. Pickford MA, Schecker LR. Distraction lengthening of the ulna in radial club hand using the Ilizarov technique. *J Hand Surg Br* 1998;23(2):186-91.
40. Rayan GM. Ulnocarpal arthrodesis for recurrent radial clubhand deformity in adolescents. *J Hand Surg Am* 1992;17(1):24-7.
41. Romana C, Ciais G, Fitoussi F. Treatment of severe radial club hand by distraction using an articulated mini-rail fixator and transfixing pins. *Orthop Traumatol Surg Res* 2015;101(4):495-500.
42. Sabharwal S, Finuoli AL, Ghobadi F. Pre-centralization soft tissue distraction for Bayne type IV congenital radial deficiency in children. *J Pediatr Orthop* 2005;25(3):377-81.
43. Taghinia AH, Al-Sheikh AA, Upton J. Preoperative soft-tissue distraction for radial longitudinal deficiency: an analysis of indications and outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2007;120(5):1305-14.
44. Takagi T, Seki A, Mochida J, Takayama S. Bone lengthening of the radius with temporary external fixation of the wrist for mild radial club hand. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67(12):1688-93.
45. Takagi T, Seki A, Takayama S, Watanabe M. *Current Concepts in Radial Club Hand*. *Open Orthop J* 2017;11:369-377.
46. Thirkannad SM, Burgess RC. A technique for using the Ilizarov fixator for primary centralization in radial clubhand. *Tech Hand Up Extrem Surg* 2008;12(2):71-8.
47. Toriello HV. Thrombocytopenia Absent Radius Syndrome. 2009 Dec 8 [Updated 2016 Dec 8]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
48. Tsuge K, Watari S. New surgical procedure for correction of club hand. *J Hand Surg Br* 1985;10(1):90-4.
49. VanHeest A, Grierson Y. Dorsal rotation flap for centralization in radial longitudinal deficiency. *J Hand Surg Am* 2007;32(6):871-5.

50. Vanlerberghe C, Jourdain AS, Ghomid J, Frenois F, Mezel A, Vaksman G, Lenne B, Delobel B, Porchet N, Cormier-Daire V, Smol T, Escande F, Manouvrier-Hanu S, Petit F. Holt-Oram syndrome: clinical and molecular description of 78 patients with TBX5 variants. *Eur J Hum Genet.* 2019;27:360-368.
51. Vilkki SK. Vascularized joint transfer for radial club hand. *Tech Hand Up Extrem Surg* 1998;2(2):126-37.
52. Vilkki SK. Distraction and microvascular epiphysis transfer for radial club hand. *J Hand Surg Br* 1998;23(4):445-52.
53. Vilkki SK. Severity grading in radial dysplasia. *J Hand Surg Eur Vol* 2014;39(9):977-83.
54. Vuillermin C, Wall L, Mills J, Wheeler L, Rose R, Ezaki M, Oishi S. Soft tissue release and bilobed flap for severe radial longitudinal deficiency. *J Hand Surg Am* 2015;40(5):894-9.
55. Watson HK, Beebe RD, Cruz NI. A centralization procedure for radial clubhand. *J Hand Surg Am* 1984;9(4):541-7.