Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Septembre 2021

LE SYNDROME D'HEIMLER

Texte du PNDS

Centre de référence des Surdités Génétiques

Centre de référence pour les Affections Rares en Génétique Ophtalmologique (CARGO)

Centre de référence des Maladies Rares Orales et Dentaires (O-RARES)

Filière SENSGENE

SOMMAIRE

Liste des abréviations **4**

Synthèse à destination du médecin traitant **5**

Texte du PNDS **7**

1. Introduction **7**

2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins **7**

3. Diagnostic et évaluation initiale **8**

3.1 Objectifs *8*

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) *8*

3.3 Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic *9*

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel *9*

3.4.1 Confirmation du Diagnostic 9

3.4.2 Diagnostic différentiel 10

3.5 Bilan initial *11*

3.5.1 Bilan auditif 11

3.5.2 Bilan radiologique de l'oreille interne 11

3.5.3 Bilan bucco-dentaire 12

3.5.4 Bilan radiologique dentaire 12

3.5.5 Bilan ophtalmologique 12

3.5.6 Bilan fonctionnel et d'imagerie de l'œil 13

3.6 Evaluation de la sévérité/extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic .. *13*

3.6.1 Pronostic 13

3.6.2 Cas Particulier d'une grossesse 13

3.6.3 Dépistage et prise en charge néonatale 13

3.6.4 Le diagnostic prénatal 14

3.7 Annonce du diagnostic et information du patient *14*

3.8 Conseil génétique *15*

4. Prise en charge thérapeutique **15**

4.1 Objectifs *15*

4.2 Prise en charge thérapeutique *15*

4.2.1 Prise en charge ORL 15

4.2.2 Prise en charge bucco-dentaire 16

4.2.3 Prise en charge Ophtalmologique 17

4.2.4 Recours aux associations de patients 17

4.2.5 Prise en charge médicosociale 18

5. Suivi **18**

5.1 Objectifs *18*

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) *19*

5.3 Rythme et contenu des consultations *19*

5.3.1 Pour la surdité 19
5.3.2 Pour les problèmes bucco-dentaires 19
5.3.3 Pour les problèmes ophtalmologiques 20
5.4 Transition enfant-adulte 20
- En service d'ORL : 20
- En service de génétique : 21

5.5 En cas de grossesse 21

Annexe 1. Liste des participants 22

Annexe 2. Coordonnées du(des) Centre(s) de Référence, de Compétence 23

Annexe 3. Liste des centres français d'implant cochléaire 30

Annexe 4. Association de patients 34

Annexe 5. Liste des Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal 35

Annexe 6. Transmission autosomique récessive 40

Annexe 7. Exemples d'examens cliniques et paracliniques de cas de syndrome d'Heimler 41

Annexe 8. Arbres décisionnels en vue d'un diagnostic du syndrome d'Heimler 43

Références bibliographiques 45

Liste des abréviations

AI	Amélogenèse imparfaite
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASSR	Auditory study state responses
dB	Décibel
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CRMR	Centre de référence de maladies rares
DPN-DPI	Diagnostic prénatal et préimplantatoire
ERG	Examen électrorétinographique
HAS	Haute autorité de santé
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
LSF	Langue des signes française
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
OCT	Tomographie par cohérence optique
OEA	Oto-émissions acoustiques
OEAP	Oto-émissions acoustiques provoquées
OMC	Otite moyenne chronique
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PEA	Potentiels évoqués auditifs
PEAA	Potentiels évoqués auditifs automatisés
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
SH	Syndrome d'Heimler
SNHI	Déficience auditive neurosensorielle

Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome d'Heimler est une maladie rare d'origine génétique. Sa prévalence est estimée à 1/1 000 000. Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1991 par Heimler et al. [1] comme l'association d'une déficience auditive neurosensorielle (SNHI), d'une dystrophie maculaire progressive et d'une AI sans aucun dysfonctionnement cérébral ou hépatique [1].

Le pronostic est en premier lieu auditif, puisque la gravité de la surdité va limiter la réception de la parole et gêner l'appropriation de la langue orale, entrainant un retentissement social.
Cette situation de handicap initiale va être aggravée par l'apparition progressive d'un second handicap touchant la vue et entravant la « compensation » sensorielle.

Le premier signe clinique est une surdité de perception congénitale ou d'apparition précoce (avant 3 ans). Celle-ci est le plus souvent bilatérale congénitale et dépistée à la maternité.
Le diagnostic et la prise en charge des troubles de l'audition du jeune enfant doivent être effectués dans un centre référent d'ORL pédiatrique. Le diagnostic repose sur des tests audiométriques objectifs et subjectifs adaptés à l'âge.
La prise en charge de la surdité repose sur des dispositifs audioprothétiques (contours d'oreille ou implant cochléaire en fonction de la sévérité) et une rééducation orthophonique.

La dystrophie rétinienne (RD) survient le plus souvent un peu plus tardivement et elle est variable en fonction des patients. La description du phénotype visuel semble aller de la dystrophie rétinienne cônes-bâtonnets à la dystrophie maculaire, en passant par la dystrophie isolée des cônes [2]

L'amélogénèse imparfaite (AI) est l'un des signes cliniques les plus spécifiques du SH.
Elle affecte le plus souvent la dentition secondaire permanente [3], les dents postérieures (prémolaires et molaires) étant plus sévèrement touchées que les dents antérieures (incisives) [1, 4, 5, 6]. Son diagnostic et sa prise en charge requièrent l'intervention d'un dentiste spécialisé.

Le diagnostic de syndrome d'Heimler est confirmé par une analyse génétique prescrite par le généticien clinicien devant l'association d'une surdité de perception à une dystrophie rétinienne. Les variations pathogènes bialléliques de *PEX1* ou *PEX6* sont responsables de quasiment 100 % des cas de SH mais également d'autres formes de de troubles de la biogénèse des peroxysomes (PBD) [7].

Le SH se transmet selon un mode de transmission autosomique récessif. Un couple de parents, ayant un enfant atteint d'un SH a donc un risque sur quatre d'avoir un enfant atteint à chaque grossesse quel que soit le sexe de l'enfant.

Le diagnostic différentiel le plus fréquent est le Syndrome de Usher qui associe également une surdité neurosensorielle à une dystrophie rétinienne. On différencie le syndrome de Usher du SH par l'absence d'AI, la plus grande précocité de l'atteinte rétinienne et les résultats de l'analyse génétique. Aucun traitement médical spécifique du SH n'est actuellement disponible. La thérapie génique reste du domaine de la recherche.

L'annonce diagnostique de ce syndrome doit être organisée dans un centre spécialisé ou par des professionnels en lien avec un centre spécialisé (Annexe 2).

Texte du PNDS

1. Introduction

Le syndrome d'Heimler (SH) est une maladie d'origine génétique. Sa prévalence est de l'ordre de 1/1 000 000. Ce syndrome associe comme signes principaux : une surdité neurosensorielle, des défauts de l'émail des dents permanentes (alors que la denture temporaire est dite normale) qualifiés d'amélogenèse imparfaite (AI) hypoplasique/hypominéralisée, des anomalies des ongles (lignes de Beau et leuconychie) et une dégénérescence rétiennne. Moins de 50 cas ont été décrits dans la litterature. Le mode de transmission est autosomique récessif.

2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif d'un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint du SH. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue par l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

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

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de SH. 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 (HAS) en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet des centres de référence http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/; www.sensgene.com ; https://www.tete-cou.fr ; https://www.o-rares.com ; www.orphanet.net

3. Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Faire un diagnostic précoce du SH et organiser les consultations médicales spécialisées lors du bilan initial (ORL, ophtalmologiste, dentiste, généticien)
- Organiser une prise en charge du déficit auditif adaptée à l'âge
- Offrir une prise en charge chirurgicale adaptée en cas de surdité sévère et profonde
- Organiser un suivi à long terme notamment audiologique
- Évaluer l'atteinte fonctionnelle bucco-dentaire du syndrome d'Heimler et en assurer le suivi
- Organiser le bilan et le suivi ophtalmologique
- Organiser la prise en charge du déficit visuel
- Informer les parents du parcours de soins de leur enfant, et les différentes étapes de la prise en charge et du suivi
- Prendre en charge sur le plan psychologique les enfants et leur famille
- Proposer une prise de contact avec des associations de patients

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic de la maladie relève de médecins spécialistes : généticiens, ORL ophtalmologistes et chirurgiens-dentistes.

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire et font intervenir :

- Pédiatre ou médecin généraliste : suivi.
- Oto-rhino-laryngologiste : diagnostic initial,prise en charge et suivi.
- Chirurgien-Dentiste et spécialiste en odontologie pédiatrique, orthopédie dento-faciale, médecine bucco-dentaire : diagnostic initial, prise en charge et suivi.
- Ophtalmologiste : diagnostic intitial, prise en charge et suivi.
- Généticien clinicien : diagnostic initial, prise en charge et suivi.
- Conseiller en génétique: prise en charge et suivi.
- Radiologue : diagnostic initial.
- Audioprothésiste : adaptation et suivi de l'appareillage auditif.
- Orthophoniste spécialisé dans la prise en charge des surdités : bilan et rééducation du langage chez l'enfant sourd, accompagnement de la réhabilitation auditive qu'elle soit par appareillage auditif conventionnel ou par implant cochléaire.
- Régleur d'implant cochléaire : dans le cas d'un enfant ou d'un adulte implanté cochléaire.
- Orthoptiste : prise en charge et suivi.
- Infirmier(ère): prise en charge et suivi.
- Psychologue: prise en charge et suivi
- Assistante sociale: prise en charge et suivi.

L'ensemble de ces professionnels travaille conjointement avec le médecin référent du patient que cela soit à l'âge pédiatrique ou adulte.

3.3 Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic

Nous pouvons discuter 3 circonstances principales de découverte du syndrome d'Heimler :

- Devant une surdité neurosensorielle associée à une atteinte dentaire et/ou rétinienne,
- Devant l'existence d'un antécédent familial de SH,
- Lors de l'enquête génétique face à une surdité congénitale avant qu'apparaisse les signes dentaires et rétiniens.

Le diagnostic ne sera confirmé que lors de la mise en évidence de variations pathogènes (mutations) des gènes incriminés : *PEX1, PEX6*.

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

3.4.1 Confirmation du Diagnostic

Le SH fait partie d'un ensemble de pathologies métaboliques d'origine génétique appelées « maladies peroxysomales ». Ces pathologies sont dues soit un défaut de formation des peroxysomes, soit à un dysfonctionnement de ceux-ci. Les peroxysomes sont des organites intracellulaires présents dans de nombreuses cellules remplissant des fonctions essentielles à leur survie (fonctions enzymatiques, fonctions de transport cellulaire) [8, 9, 10,11].

Les maladies peroxysomales sont des maladies rares pouvant se présenter de façon hétérogène sur le plan clinique. La sévérité des signes cliniques varient d'une forme périnatale sévère avec un pronostic vital engagé à une forme plus modérée apparaissant à l'âge adulte. Ces maladies sont dues à des variations pathogènes dans un des gènes *PEX* (29 gènes *PEX* différents sont connus à ce jour) [12, 13,14, 15].

Plusieurs études sur les maladies peroxysomales ont mis en évidence des corrélations génotype-phénotype (un lien entre le type d'anomalie génétique et la présentation clinique liée à celle-ci) [16], avec une distinction entre deux types de variations pathogènes des protéines PEX :

La classe I : dans laquelle la protéine PEX a une fonction limitée conduisant à des phénotypes plus légers de la maladie,

La classe II : dans laquelle l'abolition des fonctions de la protéine PEX entraîne des phénotypes plus graves.

Face à une maladie peroxysomale de classe II, la confirmation du diagnostic clinique repose d'une part sur l'analyse moléculaire des gènes *PEX*, mais également sur des dosages métaboliques sanguins et cellulaires (en particuliers le dosage des acides gras à très longues chaines) qui sont le reflet des altérations des fonctions enzymatiques et des

peroxysomes intracellulaires (les composés non dégradés dans les peroxysomes défaillants s'accumulant dans le sang).

Le SH fait partie des maladies peroxysomales de classe I. La confirmation du diagnostic clinique nécessite une analyse moléculaire des gènes *PEX* incriminés car les dosages biochimiques sont le plus souvent normaux.

Des variations pathogènes de *PEX1* et de *PEX6* sont impliquées dans le SH [6,17]. Différentes publications soulignent que *PEX6* est le gène le plus souvent touché. Cependant, cette prédominance reste encore à confirmer. Les variations pathogènes de *PEX1* semblent être plus fréquemment responsables des formes les plus sévères de maladies peroxysomales [18]. Plus de 20 variations pathogènes différentes de *PEX6* et *PEX1* ont été décrites dans le SH.

Les corrélations génotype-phénotype ne sont pas strictes car certaines variations pathogènes de *PEX1* et *PEX6* ont été identifiées à la fois dans des cas de SH et dans des maladies peroxysomales de forme sévère : le syndrome de Zellweger. Cependant, un pronostic de sévérité (SH versus maladies peroxysomales très sévère) peut parfois être établit devant le type d'altérations génétiques retrouvées chez les patients. En effet dans le SH, deux variations pathogènes sont requises, une sur chaque allèle (mode de transmission récessif), mais au moins une des deux variations présente un caractère « hypomorphe » (mutation dont les conséquences fonctionnelles sont moins sévères) [6, 19, 17, 18, 20, 21, 22].

Les dérivés peroxysomaux dans le plasma, les érythrocytes et les fibroblastes en culture des patients atteints de variations pathogènes *PEX1* et *PEX6* se situent dans les limites de la normale [6] rendant la confirmation de diagnostic de SH par les dosages métaboliques sanguins très difficile.

Le gène *PEX26* a été mis en cause chez quelques patients présentant des signes cliniques de SH [23, 24]. Cependant, l'étude de leur évolution a mis en évidence une atteinte d'autres organes que ceux touchés dans le SH, réfutant l'implication de *PEX26* dans le SH classique [25].

3.4.2 Diagnostic différentiel

La plupart des diagnostics de SH publiés ont été établis grâce à une étude systématique de l'ADN des patients (étude de l'exome), sans qu'un diagnostic n'ait été évoqué sur la base de signes cliniques [19, 17].

Cette difficulté à établir un diagnostic clinique est probablement dû au sous-diagnostic de l'AI chez les jeunes enfants avec des dents de lait et à l'existence d'un diagnostic différentiel prévalent : le syndrome d'Usher [26].

Le syndrome d'Usher représente la forme la plus fréquente d'association entre une perte auditive et une dystrophie rétinienne [27]. L'association entre une surdité congénitale bilatérale sévère et une dystrophie rétinienne peut faire suspecter à tort un syndrome d'Usher de type 1. Cependant, les patients atteints par ce syndrome n'ont pas d'atteinte dentaire. La période de survenue de la dystrophie rétinienne dans le SH est plus précoce, de plus, il n'existe pas d'atteinte vestibulaire chez les patients ayant un SH.

De nombreuses pathologies génétiques associent surdité précoce et rétinopathie pigmentaire. Elles doivent être dissociées du SH grâce à un interrogatoire ciblé sur les signes cliniques propres à chaque syndrome, sur la date d'apparition de chaque signe et sur les résultats des examens paracliniques et génétiques orientés par celui-ci.

Les syndromes associant surdité congénitale et AI, autre que le SH, sont exceptionnels. On retrouve une association entre dystrophie rétinienne précoce et AI (sans surdité) dans le très rare syndrome de Jalili dû aux variations pathogènes de *CNNM4 [28]*.

3.5 Bilan initial

3.5.1 Bilan auditif

Le SH est diagnostiqué le plus souvent lors du bilan initial d'une surdité neurosensorielle précoce de l'enfant. La surdité est bilatérale, de sévère à profonde et peut être évolutive.

Tous les patients nécessitent un bilan auditif adapté à leur âge comprenant :

- une audiométrie tonale en oreilles séparées (aérienne et osseuse),
- une audiométrie vocale dès que possible,
- des PEA ou ASSR pour confirmer les seuils subjectifs quand l'enfant est très jeune ou pour confirmer une aggravation dans un second temps le cas échéant. (Annexe X)

Chez l'enfant de moins de deux ans, il est recommandé de réaliser les tests d'audiométrie comportementale adaptés à l'âge. Ces tests doivent être complétés par des tests objectifs de l'audition pour préciser et confirmer le niveau de l'atteinte auditive (OEAP, PEA ou ASSR).

Pour évaluer les retentissements de ces surdités évolutives sur le développement de la parole et du langage de l'enfant, il est recommandé de réaliser un bilan orthophonique.

3.5.2 Bilan radiologique de l'oreille interne

L'imagerie fait partie intégrante du bilan étiologique des surdités congénitales de l'enfant. Celle-ci comprend, pour une surdité de perception, un scanner ou une IRM, voire l'association des deux lors d'un bilan en vue d'une implantation cochléaire. Elle doit être réalisée dans un centre spécialisé, d'une part en Imagerie ORL et d'autre part en Imagerie Pédiatrique.

Selon l'âge de l'enfant, une sédation ou une anesthésie générale peut être nécessaire. Le scanner permet d'analyser le labyrinthe osseux et les doses d'irradiation délivrées doivent être adaptées à l'âge de l'enfant.

L'IRM est l'examen de référence en cas de surdité neurosensorielle. Il permet de voir le labyrinthe membraneux mais aussi d'analyser les nerfs cochléo-vestibulaires, et de rechercher des anomalies cérébrales congénitales ou acquises.

3.5.3 Bilan bucco-dentaire

Un bilan bucco-dentaire doit être réalisé le plus précocement possible, dès l'apparition des dents temporaires. Un examen clinique de la cavité buccale réalisé par le chirurgien-dentiste permettra de rechercher des anomalies du développement dentaire en particulier de l'émail, une perte de substance dentaire, la présence de lésions carieuses, la présence de tartre et d'atteinte gingivale voire parodontale, la présence de sensibilités et/ou douleurs dentaires (spontanées, à la mastication, au brossage), une dysmorphose, une perte de dimension verticale d'occlusion, une doléance esthétique exprimée. Il pourra être complété d'un bilan radiographique (voir 3.5.4)

Un suivi sera mis en place avec des bilans réguliers, en particulier lors de l'éruption des premières dents permanentes (premières molaires permanentes ou dents de 6 ans et incisives permanentes). Les anomalies de l'émail touchant majoritairement la denture permanente, il sera important de bien caractériser le phénotype dentaire et d'évaluer l'impact fonctionnel et esthétique de ces anomalies (Annexe 8).

Le Centre de référence et les différents centres de compétences du réseau O-Rares dédiés aux maladies rares orales et dentaires (https://www.o-rares.com) pourront accompagner le patient, sa famille et le chirurgien-dentiste traitant dans le bilan et la prise en charge bucco-dentaires.

3.5.4 Bilan radiologique dentaire

Le bilan bucco-dentaire clinique doit être complété par un examen radiographique s'il apporte des éléments utiles au diagnostic et à la prise en charge. Il doit être adapté à l'âge du patient. La radiographie panoramique est possible dès l'âge de 3-4 ans selon la coopération de l'enfant, mais elle est particulièrement importante à mettre en œuvre au moment du passage de la denture temporaire à la denture mixte vers l'âge de 6 ans, ce qui correspond à l'âge d'éruption des premières dents permanentes. Elle sera très utile pour apprécier l'atteinte de l'émail des dents permanentes. Cet examen radiographique sera répété en fonction du suivi et de l'évolution de la dentition et des éventuelles pathologies associées.

3.5.5 Bilan ophtalmologique

Le bilan ophtalmologique doit être réalisé précocement dès que le diagnostic est suspecté car une dystrophie rétinienne associée a été décrite même si peu de cas sont rapportés (les dystrophies rapportées sont : rétinopathie cônes-bâtonnets, dystrophie maculaire ou dystrophie des cônes).Trop peu de cas sont décrits dans la littérature pour avoir une description phénotypique détaillée de l'atteinte rétinienne si elle est présente.

L'évaluation visuelle sera donc systématique et adaptée à l'âge de l'enfant ; elle comportera :

- une évaluation de l'acuité visuelle corrigée (donc après une mesure de la réfraction et correction optique),

- la réalisation d'un champ visuel si l'âge le permet,
- la réalisation d'un examen à la lampe à fente pour l'évaluation du segment antérieur,
- la réalisation d'un fond d'œil pour voir l'aspect de la rétine.

3.5.6 Bilan fonctionnel et d'imagerie de l'œil

Le bilan ophtalmologique sera à compléter selon l'âge de l'enfant (et après dilatation de la pupille) par :

- un examen électrorétinographique (ERG) qui permettra d'enregistrer les réponses des cellules rétiniennes dans diverses ambiances lumineuses pour déterminer des dysfonctionnements de certaines couches rétiniennes,
- un bilan d'imagerie rétinienne minimal comportant : une tomographie par cohérence optique (OCT) permettant de voir les diverses couches de la rétine et des clichés du fond d'œil en particulier des photographies par autofluorescence du fond d'œil qui détecteront des signes de dégénérescence rétinienne et leur localisation (Annexe 8).

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

3.6.1 Pronostic

Le retentissement de ce syndrome est en premier lieu auditif, puisque la gravité et la précocité de la surdité va conditionner l'apprentissage de la langue et avoir des retentissements social, scolaire et cognitif. Une surdité sévère ou profonde bilatérale doit faire discuter sur le long terme la chirurgie de l'implant cochléaire et l'équipe de suivi multidisciplinaire. L'atteinte rétinienne, si elle est présente, conduit à un double handicap sensoriel qu'il faut impérativement prendre en compte. La prise en charge ORL devra s'orienter vers un projet de réhabilitation optimale de l'audition et privilégier un projet de communication orale en raison de l'apparition précoce de la rétinopathie pouvant à long terme limiter les possibilités d'une communication signée (utilisant la langue des signes française : LSF) de qualité.

3.6.2 Cas Particulier d'une grossesse

Il n'existe pas de contre-indication à débuter une grossesse dans le cadre du SH. Il n'y a actuellement aucune donnée témoignant d'un risque majoré d'aggravation des différents signes clinique pendant la grossesse et le post-partum.

3.6.3 Dépistage et prise en charge néonatale

Elle est organisée par le pédiatre de la maternité. Le dépistage néonatal systématique de l'audition est devenu une obligation réglementaire avec la parution le 4 mai 2012 d'un arrêté ministériel du 23 avril 2012. Le dépistage auditif néonatal en maternité repose sur un test d'au moins une oreille à J2 de vie par OEA ou PEAA.
En cas de test de dépistage anormal, un nouveau test est effectué avant la sortie de la maternité. Si le second test est anormal, l'enfant est adressé dans un centre de référence de la surdité pour un diagnostic définitif et une prise en charge précoce de la surdité.

3.6.4 Le diagnostic prénatal

Un diagnostic prénatal n'est possible que si le diagnostic a été préalablement établi au niveau moléculaire chez un membre atteint de la famille.
Il faut prévoir :

- une consultation des deux membres du couple avec un généticien clinicien et un conseiller en génétique qui établiront le risque pour le couple d'avoir un enfant atteint de la maladie. Si le risque est avéré, un diagnostic prénatal peut être proposé aux couples qui le souhaitent après avis favorable d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) attestant de la particulière gravité et de l'incurabilité de l'affection. Le cas échéant le couple est informé de la possibilité de recourir à une interruption de la grossesse pour raison médicale si le fœtus est atteint.
- la recherche de mutation du gène *PEX1* ou *PEX6* est réalisée sur un prélèvement fœtal (villosités choriales, liquide amniotique)
- une prise en charge psychologique du couple doit être proposée dans la mesure du possible.

3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit être organisée dans un centre spécialisé, ou dans un centre avec des professionnels en lien avec ces derniers (Annexe 2).
Elle doit faire l'objet d'une consultation dédiée avec le généticien clinicien ou le médecin qui a établi cliniquement le diagnostic, et prescrit l'analyse moléculaire qui a permis de le confirmer. La présence d'un(e) psychologue est recommandée.

Les principales caractéristiques du syndrome, les possibilités de prise en charge et de suivi sont expliquées aux parents et aux patients en fonction de leur âge au moment de cette annonce. Sont également abordés le mode de transmission et le conseil génétique (voir chapitre suivant).

Les coordonnées d'associations de patients sont communiquées (Annexe 4)

Une prise en charge psychologique de l'enfant et de son entourage peut être proposée.

Il est souhaitable qu'un document reprenant les éléments sus cités soit donné aux parents et aux patients en fonction de l'âge et qu'il soit adressé au médecin pédiatre ou généraliste référent.

3.8 Conseil génétique

Le SH se transmet selon un mode de transmission autosomique récessif. Le couple de parents ayant un enfant atteint par un SH a un risque sur quatre d'avoir un enfant atteint à chaque grossesse que ce soit un garçon ou une fille (Annexe 6).

Un adulte atteint a très peu de risque d'avoir des enfants atteints, sauf dans le cas d'une union avec une personne atteinte de la même pathologie, ou de l'existence d'un lien de parenté entre conjoints.
De même la fréquence des hétérozygotes (personnes porteuses d'un variant pathogène et non atteintes) pour une mutation de *PEX1* et *PEX6* dans la population générale étant peu élevée (<1%), le risque de récurrence du syndrome est donc faible pour un apparenté sain ; sous réserve que les 2 conjoints ne soient pas apparentés. Cependant la recherche d'hétérozygotie pour un conseil génétique chez les apparentés peut être discutée au cas par cas.

4. Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

L'objectif principal de la prise en charge du SH est la prise en charge précoce des déficits auditifs et visuels et de la pathologie dentaire.
Les professionnels impliqués sont identiques à ceux impliqués dans le bilan initial.

4.2 Prise en charge thérapeutique

Il n'y a pas de traitement spécifique du SH et la prise en charge est faite sur les symptômes associés dans cette pathologie.

4.2.1 Prise en charge ORL

4.2.1.1 Réhabilitation auditive

La réhabilitation auditive fait appel à un appareillage auditif qui peut être conventionnel ou par implant cochléaire. Il s'agira d'un appareillage conventionnel en cas de surdité légère à sévère. En cas de surdité profonde ou d'inefficacité d'un appareillage auditif conventionnel bien adapté, l'implantation cochléaire est indiquée selon les critères HAS. La prise en charge ORL devra s'orienter vers un projet de réhabilitation optimale de l'audition et privilégier un projet de communication orale en raison de l'apparition précoce de la rétinopathie pouvant à long terme limiter les possibilités d'une communication signée (utilisant la langue des signes française : LSF) de qualité.

4.2.1.2 Appareillage auditif conventionnel

L'appareillage auditif conventionnel a pour but de restaurer une stéréophonie. Dans le SH, il est bilatéral d'emblée. Il est important de faire appel à des audioprothésistes spécialisés dans la prise en charge des surdités sévères et/ou de l'enfant. La prise en charge audio-prothétique inclut le choix et l'adaptation des prothèses, le contrôle d'efficacité, le suivi, ainsi que l'éducation prothétique. Le port le plus régulier possible doit être encouragé comme pour toute surdité quelle que soit l'étiologie.

4.2.1.3 Implantation cochléaire

Elle est indiquée en cas de surdité bilatérale selon les critères déterminés par la HAS en 2012 et permet de très bonnes performances auditives :
- en cas de surdité profonde bilatérale
- en cas de surdité sévère de l'enfant ou de l'adulte, si la discrimination des sons inférieure à 50% à 60 dB avec un appareillage bien adapté ou en cas de gain audio-prothétique insuffisant pour le développement du langage.

La plupart des patients porteurs d'un SH remplissent les critères d'indication pour l'implantation cochléaire, si la surdité est diagnostiquée tôt. Les indications sont confirmées après un bilan pluridisciplinaire (clinique, audiométrique subjectif et objectif, vestibulaire, radiologique, orthophonique, psychologique) réalisé dans un centre spécialisé.
L'implantation peut être unilatérale ou bilatérale, simultanée ou séquentielle en fonction de l'atteinte auditive, vestibulaire, et de l'âge du patient (avant ou après acquisition de la marche chez l'enfant). En cas d'implantation unilatérale, il est important d' encourager le port de la prothèse auditive controlatérale. Une implantation controlatérale (bilatérale séquentielle) est proposée en cas d'aggravation auditive à distance du premier implant.
L'implantation simultanée est privilégiée dans le SH en raison de l'apparition précoce chez le patient d'une dystrophie rétinienne. L'efficience de l'implantation cochléaire n'a pas été étudiée dans les publications scientifiques, cependant les résultats observés dans le CRMR Surdités Génétiques semblent encourageants.

4.2.1.4 Rééducation orthophonique

La rééducation orthophonique constitue une part importante de la prise en charge.
La rééducation doit débuter dès le début de la réhabilitation auditive. Les objectifs sont le développement du langage oral : éducation auditive au monde sonore de façon ludique, développement des capacités d'expression de l'enfant et encouragement de l'expression de l'enfant en français parlé lors des activités de la vie quotidienne. Le nombre de séances hebdomadaires est évalué par l'orthophoniste en fonction du bilan initial. En cas d'implantation cochléaire, la rééducation orthophonique doit être poursuivie après l'activation de l'implant afin d'obtenir une amélioration progressive de l'intelligibilité des patients.

4.2.2 Prise en charge bucco-dentaire

La prise en charge bucco-dentaire est multidisciplinaire, associant des spécialistes en odontologie pédiatrique, orthopédie dento-faciale, prothèses et imagerie.

En raison de la présence des anomalies de l'émail entrainant une augmentation du risque carieux individuel, il est essentiel de mettre en place, un programme d'hygiène bucco-dentaire dès l'apparition des premières dents temporaires (vers l'âge de 6 mois) ainsi qu'un suivi régulier. Le brossage des dents doit être effectué par un parent (ou supervisé par les parents jusqu'à l'âge de 6 ans) dès l'éruption des premières dents temporaires. L'utilisation d'un dentifrice fluoré ayant une concentration en fluor adaptée à l'âge de l'enfant est recommandée. Des visites régulières chez le chirurgien-dentiste (2 à 4 fois par an) sont nécessaires. Elles pourront être espacées en fonction de l'évolution du risque carieux. L'apparition des premières molaires permanentes vers l'âge de 6 ans doit être particulièrement surveillée. Ces premières molaires permanentes sont des dents très importantes pour la mise en place de l'occlusion et elles devront, autant que possible, être préservées. En cas de défauts de l'émail sur ces dents permanentes, elles devront être le plus rapidement possible protégées et isolées du milieu buccal à l'aide de matériaux de reconstitution plastiques voire de couronnes préformées en cas de défauts importants. Des mesures de prévention comme des fluorations topiques et des scellements des puits et fissures pourront être proposées par le chirurgien-dentiste. Seront à considérer également la prise en charge des défauts de l'émail sur les autres dents permanentes. La prise en charge de l'AI (PNDS en cours de rédaction) est complexe et passe par différentes phases de l'enfance à l'âge adulte. La surveillance et la prise en charge de l'occlusion et des dysmorphoses doit être réalisée en partenariat avec l'orthodontiste.

4.2.3 Prise en charge Ophtalmologique

A partir du diagnostic de dystrophie rétinienne, il sera important de prendre en charge le patient sur le long terme. Le suivi ophtalmologique sera basé sur le suivi de l'acuité visuelle, du champ visuel et des examens d'imagerie. Il est important de détecter des complications classiques liées aux dystrophies de rétine à savoir l'apparition précoce d'une cataracte dont il faudra discuter l'indication opératoire ou encore l'apparition à l'OCT d'un œdème maculaire cystoïde à traiter ou non.
Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement permettant de guérir la majorité des dégénérescences rétiniennes. Comme pour toute affection de l'œil, les troubles de la réfraction doivent toujours être corrigés de manière optimale : des lunettes adaptées à la mesure de la réfraction doivent être prescrites. Quelques précautions peuvent diminuer la symptomatologie (conditions d'éclairage, protection à l'éblouissement, etc.). Le port de verres protecteurs et filtrants adaptés, le port d'un chapeau à visière, protégeant de la luminosité et des rayons ultraviolets sont recommandés. Il est également conseillé d'éviter les expositions au soleil sans cette protection (mer, montagne). Une rééducation précoce et une réadaptation aux troubles de la vision sont prises en charge par une équipe spécialisée. L'utilisation d'aides optiques (lunettes grossissantes, loupes, télescopes), d'aides non optiques (livres à gros caractères, montres parlantes, cadrans de téléphone à gros caractères) et d'aides électroniques (dispositifs de lecture informatisés intégrés) doit être enseignée.

4.2.4 Recours aux associations de patients

Il n'existe pas à ce jour d'association dédiée au syndrome d'Heimler.
Les associations concernées sont donc principalement des associations de personnes sourdes, des associations de patients implantés cochléaires et des associations de malvoyants (voir les contacts dans les sites ci-dessous) :

- http://www.surdi.info
- www.sensgene.com
- https://www.retina.fr/

4.2.5 Prise en charge médicosociale

La prise en charge des traitements médicaux et des prises en charge rééducatives peut faire l'objet d'une demande de prise en charge à 100% par la sécurité sociale. Des compensations financières peuvent être demandées auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) en fonction de chaque cas aussi bien pendant l'enfance qu'à l'âge adulte.
La prise en charge financière de l'appareillage auditif conventionnel se fait à 100% par la Sécurité Sociale jusqu'à l'âge de 20 ans. La Caisse Primaire d'Assurance Maladie donne 2 allocations forfaitaires annuelles d'entretien et le remboursement des embouts. Après l'âge de 20 ans, la MDPH peut aider à financer l'achat d'appareils auditifs via la prestation de compensation de handicap.
En raison de l'existence d'une déficience plurisensorielle (audition et vision), une prise en charge organisée par un établissement scolaire spécialisé doit être étudiée au cas par cas. Le choix de l'établissement devra tenir compte de la répercussion fonctionnelle du SH après mise en place de la prise en charge médicale (réhabilitation précoce de l'audition ; établissement pour enfants malentendants en fonction du mode de communication ; établissement pour enfants malvoyants ; établissement accueillant des enfants porteurs d'une double déficience auditive et visuelle…).

5. Suivi

5.1 Objectifs

Les objectifs du suivi des patients sont les suivants :

- Surveillance de l'évolution auditive et prise en charge précoce d'une éventuelle aggravation ;
- Surveillance régulière des prothèses auditives et/ou de l'implantation cochléaire ;
- Surveillance du bénéfice audio-prothétique et/ou de l'implant cochléaire ;
- Dépistage d'autres pathologies otologiques pouvant aggraver la surdité (otite séro-muqueuse chronique, otites moyennes aiguës à répétition, autres otites chroniques) ;
- Dépistage d'éventuelles difficultés scolaires, sociales, ou professionnelles ;

- Surveillance et prise en charge des défauts de l'émail et des dysmorphoses ;
- Suivi ophtalmologique pour monitorer l'atteinte rétinienne et détecter des complications (cataracte, OMC, ..) ;
- Dépistage d'éventuel troubles psychologiques en rapport la maladie.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les professionnels impliqués dans le suivi sont identiques à ceux impliqués dans le bilan initial et la prise en charge.

5.3 Rythme et contenu des consultations

5.3.1 Pour la surdité

Un suivi régulier par l'ORL est nécessaire et le rythme des consultations est à adapter à l'évolution auditive de chaque patient. Chez l'enfant de moins de 6 ans, un suivi bi-annuel est recommandé. Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, une consultation au moins annuelle est nécessaire.
Au cours de la consultation de suivi, l'ORL vérifiera :

- L'examen otoscopique bilatéral, sous microscope pour le jeune enfant ;
- L'audiogramme, avec une technique adaptée à l'âge du patient (champ libre, tonale et vocale), avec et sans appareillage, à comparer aux audiogrammes précédents.

5.3.2 Pour les problèmes bucco-dentaires

Un suivi régulier par le chirurgien-dentiste est nécessaire et le rythme des consultations est à adapter à l'évolution de chaque patient.
Une consultation est préconisée dès l'éruption de la première dent temporaire.
Chez l'enfant de moins de 6 ans, un suivi systématique tous les 6 mois, voire 3 à 4 fois par an en fonction des besoins, est recommandé.
La radiographie intrabuccale est proposée après 2 ans et/ou la radiographie panoramique après l'âge de 3 ans en fonction des besoins et de la coopération de l'enfant.
Chez l'enfant de plus de 6 ans et l'adulte, une consultation au moins bis annuelle est souvent nécessaire. Un suivi systématique tous les ans est indispensable.
La prise en charge des défauts de l'émail nécessite des visites très régulières chez le chirurgien-dentiste.
La prise en charge des troubles de l'occlusion en orthopédie dento-faciale s'étale de l'enfance à l'âge adulte.
Une consultation annuelle dans un Centre de Référence/Compétences pour les maladies rares orales et dentaires est recommandée pour coordonner les prises en charge.

5.3.3 Pour les problèmes ophtalmologiques

Un suivi régulier par un ophtalmologiste est nécessaire et à adapter en fonction de la présence ou non de l'atteinte rétinienne. Chez l'enfant de moins de 6 ans, une consultation annuelle au minimum est recommandée et le délai avec la suivante sera adapté au cas par cas. Les examens fonctionnels et d'imagerie dépendront de l'enfant et sont souvent très difficiles à réaliser avant l'âge 4 ans. L'ophtalmologiste décidera ou non de l'éventualité d'un examen sous sédation. Après 6 ans, une consultation annuelle est préconisée si la rétine est normale et sera adaptée aux besoins si la rétine est atteinte. Le rôle de l'orthoptiste et des spécialistes basses visions sera essentiel.
Une rééducation précoce et une réadaptation aux troubles de la vision par une équipe spécialisée dans le domaine du handicap visuel sont recommandées. En cas de handicap visuel important, l'enfant sera pris en charge en collaboration avec une équipe ou un établissement spécialisé pour personnes malvoyantes. Une instruction en Braille sera nécessaire. Une évaluation auprès d'un instructeur en locomotion est indispensable pour permettre de sécuriser les déplacements. Un chien guide d'aveugle peut être une aide précieuse en cas de cécité, avec possibilité de faire une demande d'aide auprès d'une Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH).

5.4 Transition enfant-adulte

Pour un SH, la transition de la prise en charge du patient de la pédiatrie à la médecine adulte est importante pour assurer une continuité optimale des soins pour le patient. Cela implique la collaboration des équipes soignantes afin de prévenir la perte de suivi et/ou des complications de la maladie qui pourraient apparaitre à l'âge adulte. L'âge de la transition sera à adapter en fonction de chaque patient mais pourra se situer entre 16 et 19 ans. Le caractère évolutif de la maladie et la spécificité de la prise en charge (particulièrement en cas d'implant cochléaire) rendent cette étape fondamentale. Le patient doit être accompagné et la transmission des informations médicales doit se faire entre spécialistes avec la rédaction de comptes rendus détaillés.
Il est important de renouveler auprès du patient lorsqu'il est jeune adulte l'information initiale donnée à ses parents concernant l'évolution de sa pathologie, la nécessité d'un suivi à long terme et le conseil génétique.

La première consultation adulte :

- **En service d'ORL :**
  - Reprendre l'histoire de la surdité et de l'appareillage (transmission des comptes rendus et des examens audiométriques et életrophysiologiques),
  - Effectuer un nouvel examen clinique otologique,
  - Faire un premier bilan audiométrique dans le sevice adulte,
  - Souligner l'importance d'un suivi régulier et des situations devant amener à consulter en urgence,
  - Informer le patient sur les conduites déconseillées,
  - Informer le patient sur les démarches sociales (MDPH) et scolaires (adaptations en université),

- Evaluer le niveau de compréhension de sa pathologie par le jeune adulte,
- Transmettre les données radiologiques pour éviter la duplication des examens.

- **En service de génétique :**

- Réexpliquer le mode de transmission du SH avec le patient devenu adulte,
- Evaluer le risque de récurence lors d'une grossesse,
- Prendre en charge une éventuelle demande de disgnostic prénatal ou pré-implantatoire.
- Proposer une consultation de conseil génétique.

5.5 En cas de grossesse

Un diagnostic prénatal ou préimplantatoire peut être proposé aux couples ayant un risque avéré d'avoir un enfant atteint de SH si le diagnostic a été confirmé sur le plan moléculaire.

L'indication de recourir à un DPN-DPI est examinée, au cas par cas, au sein d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal comprenant un médecin expert de la pathologie (Annexe 5).

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Sandrine Marlin, coordinatrice du Centre de Référence des Surdités Génétiques (Institut Imagine – APHP Necker Enfants Malades ; Paris).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- **Dr Sandrine Marlin**, pédiatre généticienne clinicienne, Coordinatrice du centre de référence des Surdités Génétiques, APHP Necker Enfants Malades, Paris
- **Dr Ghizlene Lahlou**, ORL adultes, Centre de Référence des Surdités Génétiques, APHP Pitié Salpétrière, Paris
- **Dr Natalie Loundon**, ORL pédiatrique, Centre de Référence des Surdités Génétiques, APHP Necker Enfants Malades, Paris
- **Dr Laurence Jonard**, biologiste moléculaire, Centre de Référence des Surdités Génétiques APHP Necker Enfants Malades, Paris
- **Dr Helene Dollfus**, ophtalmologue généticienne clinicienne, Coordinatrice du CRMR CARGO, Hôpitaux Universitaire de Strasbourg, Strasbourg
- **Dr Agnès Bloch-Zupan**, chirurgien-dentiste, Coordinatrice du CRMR O-RARES, Hôpitaux Universitaire de Strasbourg, Strasbourg

Relecteurs

- **Dr Margaux Serey-Gaut**, généticienne clinicienne, Centre de Référence des Surdités Génétiques, APHP Necker Enfants Malades, Paris
- **Dr Sophie Achard**, ORL enfants, APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
- **Dr Sophie Jung**, chirurgien-dentiste – Hôpitaux universitaire de Strasbourg, Strasbourg
- **Dr Louise Porter**, ophtalmologue généticienne, CRMR CARGO, Hôpitaux Universitaire de Strasbourg, Strasbourg
- **Pr Julie Steffann**, biologiste médicale, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
- **Mme Roxana Borghese**, conseillère en génétique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
- **Mme Afida Djabri**, chargée de mission de recherche, Centre de Référence des Surdités Génétiques Hôpital Necker-Enfants Malades, Filière SENSGENE Paris

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 2. Coordonnées du(des) Centre(s) de Référence, de Compétence

► Centres de Référence des Surdités Génétiques (Centre coordonnateur)

AP-HP Hôpital Necker – Enfants malades, Service de génétique – Dr Sandrine MARLIN
149 rue de Sèvres, 75743, Paris Cedex 15
Tél. 01 71 39 60 04

► Centre de Référence des Surdités Génétiques (Centres constitutifs)

AP-HP Hôpital Universitaire Pitié Salpêtrière – Dr Isabelle MOSNIER
47-83 boulevard de l'Hôpital, 75651, Paris
Tél. 01 42 17 74 40

CHRU Lille – Dr Catherine VINCENT-DELORME
2 avenue Oscar Lambret, 59037, Lille Cedex
Tél. 03 20 44 49 11

► Centre de Référence des Surdités Génétiques (*centres de compétences*)

AP-HM CHU Timone Enfant – Dr Sabine SIGAUDY
80 rue Brochier, 13354, Marseille Cedex 5
Tél. 04 94 38 67 49

AP-HP HU Robert Debre – Dr Laurence PERRIN-SABOURIN
48 boulevard Sérurier, 75019, Paris
Tél. 01 40 03 36 18

CHU Grenoble Alpes – Pr Klauss DIETRICH
Bd de la Chantourne CS 10217, 38000, Grenoble
Tél. 04 76 76 72 85

CHU Nantes – Hôtel Dieu – Dr Vincent MARIE
5 allée de l'Ile Gloriette BP 1005, 44093, Nantes Cedex 1
Tél. 02 40 08 32 45

CHU Limoges Hôpital Mère-Enfant – Dr Justine LERAT
2 avenue Martin Luther King, 87042, Limoges Cedex
Tél. 05 55 05 55 55

CHU Rouen – Dr Anne-Marie GERRAULT
1 rue de Germont, 76031, Rouen Cedex
Tél. 02 32 88 87 47

CHU St Etienne – Hôpital Nord – Dr Renaud TOURAINE

Avenue Albert Raimond, 42055, Saint Etienne
Tél. 04 77 82 81 16

CHU Toulouse Purpan – Pr Patrick CALVAS
2 rue Viguerie, 31059, Toulouse Cedex 09
Tél. 05 61 77 90 79

CHU Dijon – Hôpital d'enfants – Dr Sébastien MOUTTON
1 bd Jeanne d'Arc, 21079, Dijon Cedex
Tél. 03 80 29 53 13

CHRU Tours – Hôpital Bretonneau – Pr Annick TOUTAIN
2 boulevard Tonnelé, 37044, Tours Cedex 9
Tél. 02 47 47 47 99

CH La Réunion GHSR – Dr Marie Line JACQUEMONT
11 rue de l'Hôpital, 97460, Saint Paul
Tél. 02 62 35 92 48

CH Le Mans – Dr Dominique MARTIN-COIGNARD
194 avenue Rubillard, 72037, Le Mans Cedex 09
Tél. 02 44 71 01 84

CHRU Nancy – Hôpital d'Enfants – Dr Laetitia LAMBERT
29 av. du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54035, Nancy Cedex
Tél. 03 83 34 43 76 / 03 83 15 45 00

Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme-Mère-Enfant – Dr Linda PONS
59 Boulevard Pinel, 69677, Bron Cedex
Tél. 04 27 85 55 73

CHU Clermont-Ferrand Site Estaing – Dr Fanny LAFFARGUE
30 place Henri Dunant BP 69, 63003, Clermont-Ferrand Cedex
Tél. 04 73 75 00 50

CHU Reims – Hôpital Maison Blanche – Dr Céline POIRSIER
45 rue Cognacq Jay, 51092, Reims Cedex
Tél. 03 26 78 78 78

CHU Rennes – Hôpital Pontchaillou – Pr Benoit GODEY
2 rue Henri Le Guilloux, 35033, Rennes Cedex 9
Tél. 02 99 28 42 86

CHU Besançon – Site Saint Jacques – Dr Juliette PIARD
2 place Saint-Jacques, 25030, Besançon Cedex
Tél. 03 81 21 81 87

HUS Strasbourg – Hôpital de Hautepierre – Pr Hélène DOLLFUS
1 place de l'Hôpital BP 426, 67091, Strasbourg Cedex
Tél. 03 88 11 67 53

CHU Bordeaux – Hôpital Pellegrin – Pr Didier LACOMBE
12 rue Dubernat, 33404, Talence Cedex
Tél. 05 56 79 59 81

► Centres de Référence des Maladies Rares Orales et Dentaires – O-RARES (Centre coordonnateur)

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Hôpital Civil – Pr Marie-Cécile MANIERE
1 place de l'Hôpital, 67091, Strasbourg Cedex
Tél. 03 88 11 69 10

► Centre de Référence des Maladies Rares Orales et Dentaires – O-RARES (*Centre constitutif*)

AP-HP Hôpital Rothschild – Pr Muriel DE LA DURE MOLLA
5 Rue Santerre, 75012, Paris
Tél. 01 40 19 39 14

► Centre de Référence des Maladies Rares Orales et Dentaires – O-RARES (*centres de compétences*)

Centre Hospitalier d'Angoulême - Dr Frédérique DHALLUIN OLIVE
Rond-point de Girac, 16959, Angoulême
Tél. 05 45 24 41 26

CHRU de Besançon – Hôpital Jean Minjoz - Dr Edouard EUVRARD
3 Boulevard Alexandre Fleming, 25030, Besançon
Tél. 03 81 66 82 34

CHU de Bordeaux – Hôpital Pellegrin - Pr Marie-José BOILEAU
Place Amélie Raba Léon, 33000, Bordeaux
Tél. 05 57 62 34 34

AP-HP Hôpital Universitaire Henri Mondor – Pr Bruno GOGLY
51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010, Créteil Cedex
Tél. 01 45 17 84 05

CHU de Dijon Bourgogne - Hôpital François Mitterrand - Pr Victorin AHOSSI
2 Boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny, 21079, Dijon Cedex
Tél. 03 80 29 56 06

Hospices Civils de Lyon - Pr Jean-Jacques MORRIER
6-8 Place Depéret, 69365, Lyon Cedex 07
Tél. 04 27 85 40 28

AP-HM Hôpital de La Timone Enfants - Pr Corinne TARDIEU
264 Rue Saint-Pierre, 13385, Marseille
Tél. 04 91 38 59 55

Centre de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires - Dr Estelle TRZASKAWKA-MOULIS

549 Avenue du Professeur Louis Viala, 34295, Montpellier cedex 5
Tél. 04 67 33 67 18

CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois - Dr Magali HERNANDEZ
Rue du Morvan, 54511, Vandœuvre-lès-Nancy
Tél. 03 83 15 42 56

CHU de Nantes – Hôtel Dieu – Dr Serena LOPEZ CAZAUX
1 Place Alexis-Ricordeau, 44000 Nantes
Tél. 02 40 88 37 25

AP-HP Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière - Pr Vianney DESCROIX
47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013, Paris
Tél. 01 42 16 10 14

CHU de Reims - Hôpital Maison Blanche - Dr Marie-Paule GELLE
45 Rue Cognacq-Jay, 51092, Reims Cedex
Tél. 03 26 78 77 48

CHU de Rennes - Hôpital Pontchaillou - Pr Jean-Louis SIXOU
2 rue Henri Le Guilloux, 35033, Rennes Cedex
Tél. 02 99 28 24 00

CHU de Rouen - Hôpital Saint-Julien - Dr Hervé MOIZAN
Rue Guillaume Lecointe, 76140, Le Petit-Quevilly
Tél. 02 32 88 58 48

CHU de Toulouse – Hôpital Rangueil - Pr Frédéric VAYSSE
3 Chemin des Maraîchers, 31400, Toulouse
Tél. 05 61 32 20 30

CHRU de Tours - Hôpital Clocheville - Pr Boris LAURE
49 Boulevard Béranger, 37044, Tours cedex
Tél. 02 47 47 38 21

► Centre de Référence des Maladies Rares Neuro-Rétiniennes – REFERET (Centre coordonnateur)

CHNO XV-XX - Pr José SAHEL
28 rue de Charenton, 75012, Paris
Tél. 01 40 02 14 32/30

► Centre de Référence des Maladies Rares Neuro-Rétiniennes – REFERET (Centres constitutifs)

CHI Créteil - Pr Eric SOUIED
40 Avenue de Verdun, 94000, Créteil
Tél. 01 45 17 52 22

Fondation Rotschild - Dr Yannick LE MER
29 Rue Manin, 75019, Paris
Tél. 01 48 03 66 71

► Centre de Référence des Maladies Rares Neuro-Rétiniennes – REFERET (Centres de compétences)

CHU Nantes - Dr Guylene LEMEUR
1 place Alexis Ricordeau, 44093, Nantes cedex 01
02 40 06 82 87

CRHU Lille Hopital Salengro Hopital B - Dr Sabine DEFOORT-
2 avenue Oscar Lambret, 59000, LILLE
02 40 06 82 87

CHU Bordeaux - Pr Marie-Noelle DELYFER
Place Amélie Raba Léon, 33000 Bordeaux
05 56 79 57 41

CHU Poitiers - Dr Nicolas LEVEZIEL
2 rue de la Milétrie 86021 POITIERS
05 49 44 43 27

Clinique Jules Vernes - Dr Xavier ZANLONGHI
2 routes de Paris, 44300 Nantes
02 51 83 07 17

► Centres de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie – OPHTARA (Centre coordonnateur)

AP-HP Necker Hôpital des Enfants Malades - Pr Dominique BREMOND-GIGNAC
149 Rue de Sèvres, 75015 Paris
Tél. 01 44 49 45 01

► Centres de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie – OPHTARA (Centres constitutifs)

AP-HP Hôpital La Pitié Salpétrière - Pr Bahram BODAGHI
47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris
Tél. 01 42 16 32 01

AP-HP Hôpital Européen Georges Pompidou - Docteur Christophe ORSSAUD
20 rue Leblanc, 75015, Paris
Tél. 01 56 09 34 98

AP-HP Hôpital Cochin – Pr Antoine BREZIN
27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014, Paris
Tél. 01 58 41 22 01

► Centres de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie – OPHTARA (Centres de compétences)

AP-HP Ambroise Paré - Pr Christophe BAUDOUIN
9 avenue Charles de Gaulle, 92012, Boulogne-Billancourt

Tél. 01 49 09 55 09

Hôpital Armand Trousseau – Dr Béatrice PELOSSE
26 avenue du Dr Arnold Netter, 75006 Paris
Tél. 01 44 73 68 82

AP-HP Hôpital Kremlin Bicêtre – Pr Marc LABETOULLE
78, rue du Général Leclerc, 94275, Le Kremlin-Bicêtre
Tél. 01 45 21 36 90

CHRU Brest - Pr Béatrice COCHENER-LAMARD
5 avenue Foch, 29606, Brest
Tél. 02 98 22 34 40

CHU Clermont Ferrand - Hôpital Gabriel Montpied - Pr Frédéric CHIAMBARETTA
58 rue Montalembert, 63000, Clermont Ferrand
Tél. 04 73 75 14 71

CHU Grenoble - Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes - Dr Karine PALOMBI
Pôle PALCROS CS10217 38043 GRENOBLE CEDEX 9
Tél. 04 76 76 55 40

CHRU Lille – Sabine DEFOORT-DHELLEMMES
2 avenue Oscar Lambret, 59000, Lille
Tél. 03 20 44 62 89

AP-HM la Timone - Pr Louis HOFFART
264 rue Saint Pierre, 13385 MARSEILLE
Tél. 04 91 38 54 68

CHU de Nantes - Dr Guylène LE MEUR
Place Alexis Ricordeau, 44093, Nantes cedex 01
Tél. 02 40 08 34 01

CHU de Nice - Pr Stéphanie BAILLIF
30 avenue de la voie romaine- CS 51069, 06000 Nice
Tél. 04 92 03 80 25

CHU Poitier – Pr Nicolas LEVEZIEL
2 rue de la Milétrie, 86021, POITIERS
Tél. 05 49 44 41 82

Fondation Ophtalmologique Rothschild – Pr Eric GABISON
29 rue Manin, 75019 Paris
Tél. 01 48 03 65 68

CHU de Pointe-à-Pitre/Abymes – Pr Thierry DAVID
Route de Chauvel - BP 465 - 97159 Pointe-à-Pitre Cedex
590 (0)590 89 14 55

CHU Felix Guyon – Centre Hospitalier Régional – Dr Patrick Thanh NGUYEN
Allée des Topazes 97000 La Réunion

262 (0)262 90 56 40

Clinique Jules Verne – Dr Xavier ZANLONGHI
2 route de Paris 44000 Nantes
02 28 44 97 69

Robert Debré - Dr Emmanuel BUI QUOC
48,bd Sérurier, 75935 Paris Cedex19
Tel. 01 40 03 57 63

► Centre de Référence des Affections Rares en Génétique Ophtalmologique – CARGO (Centre coordonnateur)

CHU Strasbourg - IGMA - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg – Pr Helene Dollfus
1 rue Eugène Boeckel – CS 60026, 67084 STRASBOURG Cedex
Tél. 03 69 55 19 70

► Centre Constitutif des Affections Rares en Génétique Ophtalmologique – CARGO (Centre constitutif)

CHU de Toulouse - Site hospitalier de Purpan – Pr Patrick CALVAS
Place du Docteur Baylac - TSA 40031, 31059 TOULOUSE CEDEX 9
Tél. 05 61 77 90 79

► Centre de compétence - Centre Constitutif des Affections Rares en Génétique Ophtalmologique – CARGO (Centres de compétences)

CHRU Lille Hôpital Roger Salengro Hôpital B CHR Lille – Dr Sabine DEFOORT-DHELLEMMES
2 avenue Oscar Lambert 59000 LILLE
Tél. 03 20 44 59 62

CHU de Nantes Hôtel Dieu – Dr Michel WEBER
1 place Alexis Ricordeau, 44093, Nantes cedex 01
Tél. 02 40 08 36 56

Clinique Jules Verne – Dr Xavier ZANLONGHI
2 routes de Paris, 44000, Nantes
Tél. 02 28 44 97 69

CHU de Poitiers – Pr Nicolas LEVEZIEL
2 rue de la Milétrie, CS 90577, 86000 Poitiers
Tél. 05 49 44 43 27

Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild – Pr Eric GABISON
29 Rue Manin, 75019, Paris
Tél. 01 48 03 65 68

Annexe 3. Liste des centres français d'implant cochléaire

https://www.cisic.fr/implant/liste-des-hopitaux

Amiens
CHU Amiens Picardie - Service ORL et CCF – Pr Vladimir STRUNSKI
Avenue René Laënnec-Salouël, 80054, Amiens Cedex 1
Tél. 03 22 08 88 60

Angers
CHU Angers, Service ORL – Pr Ollivier LACCOURREYE
4 rue Larrey, 49933, Angers Cedex 9
Tél. 02 41 35 39 89

Besançon
CHU Besançon Hôpital Jean Minjoz - Service ORL – Pr Laurent TAVERNIER
Boulevard Fleming, 25030, Besancon Cedex
Tél. 03 81 66 82 38

Bordeaux
CHU Bordeaux Hôpital Pellegrin - Service ORL – Pr Vincent DARROUZET
Bâtiment PQR – Entrée 2 – 1er étage
Place Amélie-Raba-Léon, 33076, Bordeaux Cedex
Tél. 05 56 79 47 57

Brest
CHU Brest, Hôpital Morvan - Service ORL – Pr Rémi MARIANOWSKI
5 avenue Foch, 29200, Brest
Tél. 02 98 22 35 51

Caen
CHU Caen, Hôpital Côte de Nacre - Service ORL – Pr Sylvain MOREAU
Avenue Côte de Nacre, 14033, Caen Cedex 5
Tél. 02 31 06 46 38

Clermont-Ferrand
CHU Clermont-Ferrand, Hôpital Gabriel Montpied - Service ORL – Pr Thierry MOM
58 rue Montalembert, 63003, Clermont-Ferrand Cedex 1
Tél. 04 73 75 16 85

Dijon
CHU Dijon - Service ORL – Pr Alexis BOZORG GRAYELI
2 boulevard Mal Lattre de Tassigny, 21033, Dijon Cedex
Tél. 03 80 29 37 58

Grenoble
CHU Grenoble, Hôpital A. Michallon - Service ORL – Pr Sebastien SCHMERBER
38043, Grenoble, Cedex 09
Tél. 04 76 76 56 56

Lille
CHU Lille, Hôpital Roger Salengro - Service ORL – Pr Christophe VINCENT

Avenue Prof. Émile Laine, 59037, Lille Cedex
Tél. 03 20 44 62 05

Limoges

CHU Limoges, Hôpital Dupuytren - Service ORL – Pr Karine AUBRY
2 avenue Martin Luther King, 87042, Limoges Cedex
Tél. 05 55 05 62 39

Lyon

CHU Lyon, Hôpital Édouard Herriot - Service ORL – Pr Eric TRUY
Pavillon U Place d'Arsonval, 69437, Lyon
Tél. 04 72 11 05 55

Marseille

Hôpital La Timone - Service ORL – Pr Jean-Michel TRIGLIA
264 rue St Pierre, 13385, Marseille Cedex 05
Tél. 04 91 38 60 81

Hôpital Nord - Service ORL – Pr Jean-Pierre LAVIEILLE
Chemin des Bourrelly, 13915, Marseille Cedex 20
Tél. 04 91 96 86 75

Montpellier

CHU Montpellier, Hôpital Gui de CHAULIAC - Service ORL B – Pr Alain UZIEL, Pr Michel MONDAIN
80 avenue Augustin Fliche, 34295, Montpellier Cedex 5
Tél. 04 67 33 68 04

Nancy

CHU Nancy - Service ORL – Pr Roger JANKOWSKI
29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny - C.O. n° 34, 54035, Nancy Cedex
Tél. 03 83 85 15 83

Nantes

CHU Nantes, Hôtel Dieu - Service ORL – Pr Philippe BORDURE
1 place A. Ricordeau, 44093, Nantes cedex 1
Tél. 02 40 08 34 37

Nice

Institut Universitaire de la Face & du Cou - Service ORL – Pr Laurent CASTILLO
31 avenue Valombrose CS 63145, 06103, Nice Cedex 2
Tél. 04 92 03 17 05 ou 04 92 03 17 18

Paris

Site pédiatrique :

Hôpital Necker - Service ORL – Pr Noel GARABEDIAN
149 rue de Sèvres, 75015, Paris
Tél. 01 44 49 40 00

Hôpital Robert Debré - Service ORL – Pr Thierry VAN DEN ABBEELE
48 boulevard Sérurier, 75019, Paris
Tél. 01 40 03 24 07

Site adulte :

Hôpital Pitié-Salpêtrière - Service ORL – Pr Olivier STERKERS
50-52 boulevard Vincent Auriol, 75013, Paris
Tél. 01 42 16 26 10

Hôpital Rothschild - Service ORL – Pr Bruno FRACHET
5 rue Santerre, 75012, Paris
Tél. 01 40 19 36 61

Poitiers

CHU Poitiers - Service ORL – Pr Xavier DUFOUR
2 rue de la Milétrie CS90577, 86021, Poitiers Cedex
Tél. 05 49 44 44 44

Reims

CHU Reims Hôpital Robert Debré - Service ORL – Pr André CHAYS
avenue du Général Koenig, 51092, Reims Cedex
Tél. 03 26 78 71 25

Rennes

CHU Rennes – Hôpital de Pontchaillou - Service ORL – Pr Benoît GODEY
2 rue Henri Le Guilloux, 35000, Rennes
Tél. 02 99 28 42 85

Rouen

CHU Rouen, Hôpital Charles Nicolle - Service ORL – Pr Danièle DEHESDIN
1 rue de Germont, 76031, Rouen Cedex
Tél. 02 32 88 82 66

Saint-Etienne

Hôpital Nord - Service ORL – Pr Jean-Michel PRADES
Avenue Albert Raimond, 42270, Saint Priest En Jarez
Tél. 04 77 12 77 94

Strasbourg

CHU Strasbourg, Hôpital Hautepierre - Service ORL – Pr Anne CHARPIOT
1 avenue Molière, 67098, Strasbourg Cedex
Tél. 03 88 12 76 56

Toulouse

CHU Toulouse, Hôpital Purpan – Pr Olivier DEGUINE
Bâtiment Dieulafoy 1 place du Docteur Baylac, 31059, Toulouse Cedex 9
Tél. 05 61 77 21 19

Tours

Site adulte :

Hôpital Bretonneau - Service ORL – Pr Alain ROBIER
2 boulevard Tonnelé, 37044, Tours
Tél. 02 47 47 47 85

Site enfant :
Hôpital Gatien de Clocheville - Service ORL – Pr Emmanuel LESCANNE
49 boulevard Béranger, 37000, Tours
Tél. 02 47 47 88 38

Martinique
CHU Martinique, Cité Hospitalière Mangot-Vulcin - Service ORL et pathologie Cervico-faciale – Dr Emilien RADAFY
Route de Vert Pré - BP 429, 97232, Le Lamentin MARTINIQUE
Tél. 05 96 48 80 00

Nouvelle-Calédonie
Unité d'implantation cochléaire du Centre Hospitalier Territorial de Nouméa Service Stomatologie – ORL – Dr Patrick PILLER
7 av Paul Doumer BP J5, 98849, Noumea Cedex
Nouvelle-Calédonie
Tél. (687) 25 67 53

La Réunion
CHU La Réunion, Centre Hospitalier Félix Guyon, Site NORD
Service ORL – Dr Jean-François VELLIN
Allée des Topazes Bellepierre, 97405, Saint-Denis Cedex
Tél. 02 62 90 56 41

Annexe 4. Association de patients

Il n'existe pas à ce jour d'association dédiée au syndrome de d'Heimler
Les associations concernées sont donc principalement des associations de personnes sourdes, aveugles et des associations de patients implantés cochléaires que vous pourrez retrouver sur :

- http://www.surdi.info
- www.sensgene.com
- ERN Eye et Cranio

Annexe 5. Liste des Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal

Amiens
CPDPN - CHU d'Amiens - Unité de Diagnostic Anténatal
124 rue Camille Desmoulins, 80054 AMIENS
03 22 53 36 07

Angers
CPDPN - CHU d'Angers - Pôle de Gynécologie Obstétrique
4 rue Larrey, 49933 ANGERS
02 41 35 46 73

Béclère - Bicêtre
CPDPN - CH Antoine Béclère-Bicètre - Médecine de la reproduction
157 rue de la Porte de Trivaux, 92140 CLAMART
01 45 37 47 70

Besançon
CPDPN - CHU du Besançon - Service de gynécologie obstétrique
2 place St Jacques, 25030 BESANÇON
03 81 21 85 05

Bondy
Hôpital Jean Verdier - Service de Gynécologie-Obstétrique
Avenue du 14 juillet, 93143 BONDY
01 48 02 68 47

Bordeaux Bagatelle
CPDPN Hôpital Bagatelle - Pôle Mère-Enfant
2013 route de Toulouse, BP 50048, 33401 TALENCE Cedex
05 57 12 36 54

Bordeaux Pellegrin
CHU Pellegrin - Maternité - Génétique médicale
place Amélie Raba Léon, 33076 BORDEAUX
05 57 82 06 98

Brest
CHRU HÔPITAL MORVAN - Service de Gynécologie Obstétrique
2 avenue Foch, 29609 BREST Cedex
02 29 02 00 12

Caen
CHU DE LA CÔTE DE NACRE - Pôle Femme-Enfant -niveau 2
Avenue de la Côte de Nacre, 14000 CAEN
02 31 06 25 24

Clermont Ferrand
CHU ESTAING- Pôle GORGH
1 place Lucie Aubrac, 63003 CLERMONT-FERRAND
04 73 75 01 56

Créteil
CHI de Créteil - Service de Gynécologie-Obstétrique
40 avenue de Verdun, 94010 CRETEIL
01 45 17 55 88

Dijon
Hôpital Le Bocage - Service de Gynécologie-Obstétrique
rue du Professeur Marion, 21079 DIJON
03 80 29 32 22

Fort de France
CHU de Fort de France - Maison de la Femme, de la Mère et de l'Enfant
BP 632, 97261 FORT DE FRANCE
05 96 55 69 93

CHU de Grenoble
Hôpital Couple-Enfant - Département de la Génétique
Bd de la Chantourne, 38043 GRENOBLE
04 76 76 73 26

Le Havre
Hôpital Gustave Flaubert - Unité de Génétique
55 bis rue Gustave Flaubert, 76083 LE HAVRE
02 32 73 40 90

Le Mans
Centre Hospitalier CPDPN de la Sarthe
194 av Rubillard, 72037 LE MANS
02 44 71 03 09

Lens
Hôpital de Lens - CPDPN Lens-Artois
99 route de la Bassée, 62307 LENS
03 21 69 13 14

Lille
Hôpital Jeanne de Flandre - Clinique d'Obstétrique
2 av Oscar Lambret, 59000 LILLE
03 20 44 48 06

Limoges
Hôpital Mère-Enfant - Service de Gynécologie-Obstétrique
8 avenue Dominique Larrey, 87042 LIMOGES
05 55 05 61 06

Lyon Croix Rousse
Hôpital de la Croix Rousse- Diagnostic Anténatal
103 Grande Rue de la Croix Rousse, 69317 LYON Cedex 4
04 72 07 26 22

Lyon Sud
Centre Hospitalier de Lyon Sud - Diagnostic Anténatal
Pavillon 3 B - 165 Chemin du Grand Revoyet, 69495 PIERRE BÉNITE

04 78 86 65 68

Lyon Bron
Hôpital FME - CPDPN - Service d'obstétrique
59 bd Pinel, 69671 BRON Cedex
04 72 11 76 50 - 04 27 85 51 81

Marseille Hôpital Nord
Hôpital Nord - Centre de Diagnostic Prénatal
chemin des Bourrely, 13915 MARSEILLE Cedex 20
04 91 96 57 25

Marseille Timone
Hôpital de la Timone - Diagnostic Prénatal Timone-Conception
Bd Jean Moulin, 13385 MARSEILLE Cedex 5
04 91 38 66 36 ou 37

Montpellier
CH Arnaud de Villeneuve - Service de Gynécologie-Obstétrique
371 avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 MONTPELLIER Cedex 5
04 67 33 64 87

Nancy
Maternité Régionale A. Pinard - Diagnostic Prénatal
10 rue du Dr Heydenreich, 54042 NANCY Cedex
03 83 34 36 11

Nantes
CHU de Nantes Pôle Mère-Enfant - Diagnostic Anténatal
38 bd Jean Monnet, 44093 NANTES Cedex 1
02 40 08 31 76

Necker - Paris
Hôpital Necker Enfants Malades - Service de Gynécologie-Obstétrique
149 rue de Sèvres, 75743 PARIS Cedex 15
01 71 19 6218 ou 01 71 19 62 19

Neuilly Hôpital Américain
Hôpital Américain - Centre de Diagnostic Prénatal
63 bd Victor Hugo, 92200 NEUILLY SUR SEINE
01 46 41 28 82

Nice
Hôpital de l'Archet - Service de reproduction et médecine fœtale
151 route de Saint Antoine Ginestière, 06202 NICE
04 92 03 59 48

Nîmes
Groupe Hospitalier Caremeau - service de Gynécologie-Obstétrique
place du Professeur Debré , 30029 NÎMES
04 66 68 43 67

Orléans
CHR d'Orléans- Diagnostic Prénatal

1 rue Porte Madeleine, BP 2439, 45032 ORLÉANS Cedex 1
02 38 61 33 38

Poissy - Saint Germain en Laye
CHI de Poissy/St Germain en Laye - Service de Gynécologie-Obstétrique
10 rue du Champ Gaillard, 78303 POISSY
01 39 27 53 76

Poitiers
CHU la Milétrie - Service de Gynécologie-Obstétrique
2 rue de la Milétrie, 86021 POITIERS
05 49 44 45 40

Pontoise
CH René Dubos - Diagnostic Anténatal
6 avenue de l'île de France, 95300 PONTOISE
01 30 75 48 27

Reims
Institut Alix de Champagne - Service de Gynécologie-Obstétrique
45 rue Cognacq Jay, 51092 REIMS Cedex
03 26 78 73 77

Rennes
Clinique de la Sagesse - Hôpital Sud
16 bd de Bulgarie ,35203 RENNES Cedex
02 99 26 59 25

Robert Debré - Paris
Hôpital Robert Debré - Diagnostic Anténatal
48 bd Serrurier, 75019 PARIS
01 40 03 47 09

Rouen
Hôpital Charles Nicolle - Unité de médecine fœtale
1 rue de Germont, 76031 ROUEN Cedex
02 32 88 56 43

Saint Brieuc
CH de Saint Brieuc - Pavillon de la Femme et de l'Enfant- Service de Gynécologie-Obstétrique
10 rue Marcel Proust, 22027 SAINT BRIEUC
02 96 01 75 11

Saint Denis de la Réunion
CHR Félix Guyon - Service de Gynécologie-Obstétrique
Route de Bellepierre, 97405 ST DENIS DE LA RÉUNION
02 62 90 55 30

Saint Etienne
CHU Nord- Secteur Mère-Enfant - Service de Gynécologie
avenue Albert Raimond, 42055 SAINT ETIENNE
04 77 82 84 20

Saint Pierre - Sud Réunion
Groupe hospitalier Sud Réunion - Service de Gynécologie-Obstétrique
97448 SAINT PIERRE DE LA RÉUNION BP 350
02 62 35 91 38

St Vincent de Paul et Port Royal - Paris
Hôpital Cochin-St Vincent de Paul - Maternité de Port Royal - Diagnostic Anténatal
53 avenue de l'Observatoire, 75014 PARIS
01 58 41 38 71

Strasbourg
SIHCUS/CMCO - Département de Médecine Fœtale
19 rue Louis Pasteur, 67303 SCHILTIGHEIM
03 69 55 34 37

Toulouse
Hôpital Paule de Viguier - Diagnostic Anténatal
330 avenue de Grande Bretagne, 31059 TOULOUSE
05 67 77 12 13

Tours
CHRU Bretonneau - Centre Olympe de Gouges- Unité de médecine fœtale
2 bd Tonnelle, 37044 TOURS
02 47 47 69 14

Trousseau - Paris
Hôpital Trousseau - Maternité - Diagnostic Anténatal
26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 PARIS
01 44 73 52 28

Annexe 6. Transmission autosomique récessive

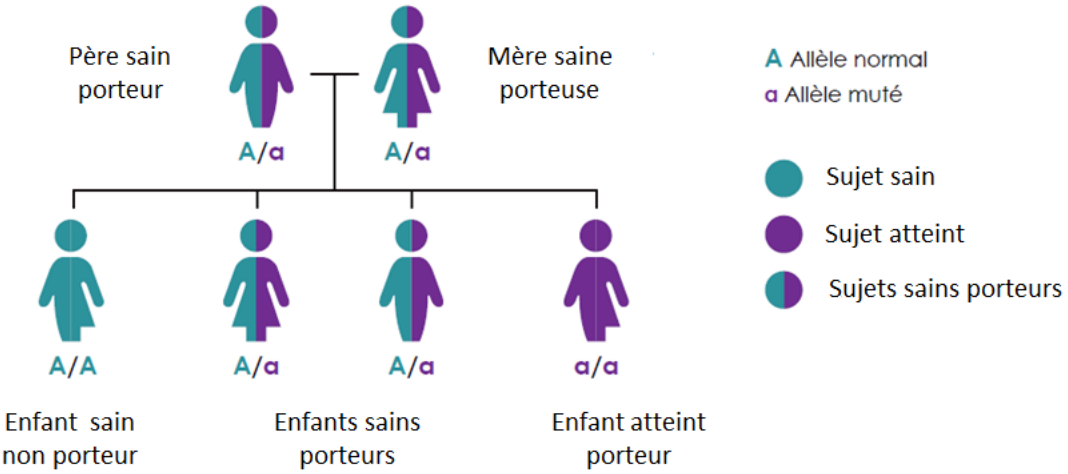

Figure 1 : Illustration de la transmission récessive.

Pour être atteint du SH, il faut avoir hérité de ses deux parents d'une copie mutée du gène *PEX1* ou *PEX6*. Dans la majorité des cas, les deux parents sont donc sains et porteur d'une seule copie mutée du gène, l'autre copie étant normale. Il peut y avoir un ou plusieurs enfants atteints dans la fratrie (sans préférence de sexe) et le plus souvent aucun autre antécédent familial.

Annexe 7. Exemples d'examens cliniques et paracliniques de cas de syndrome d'Heimler

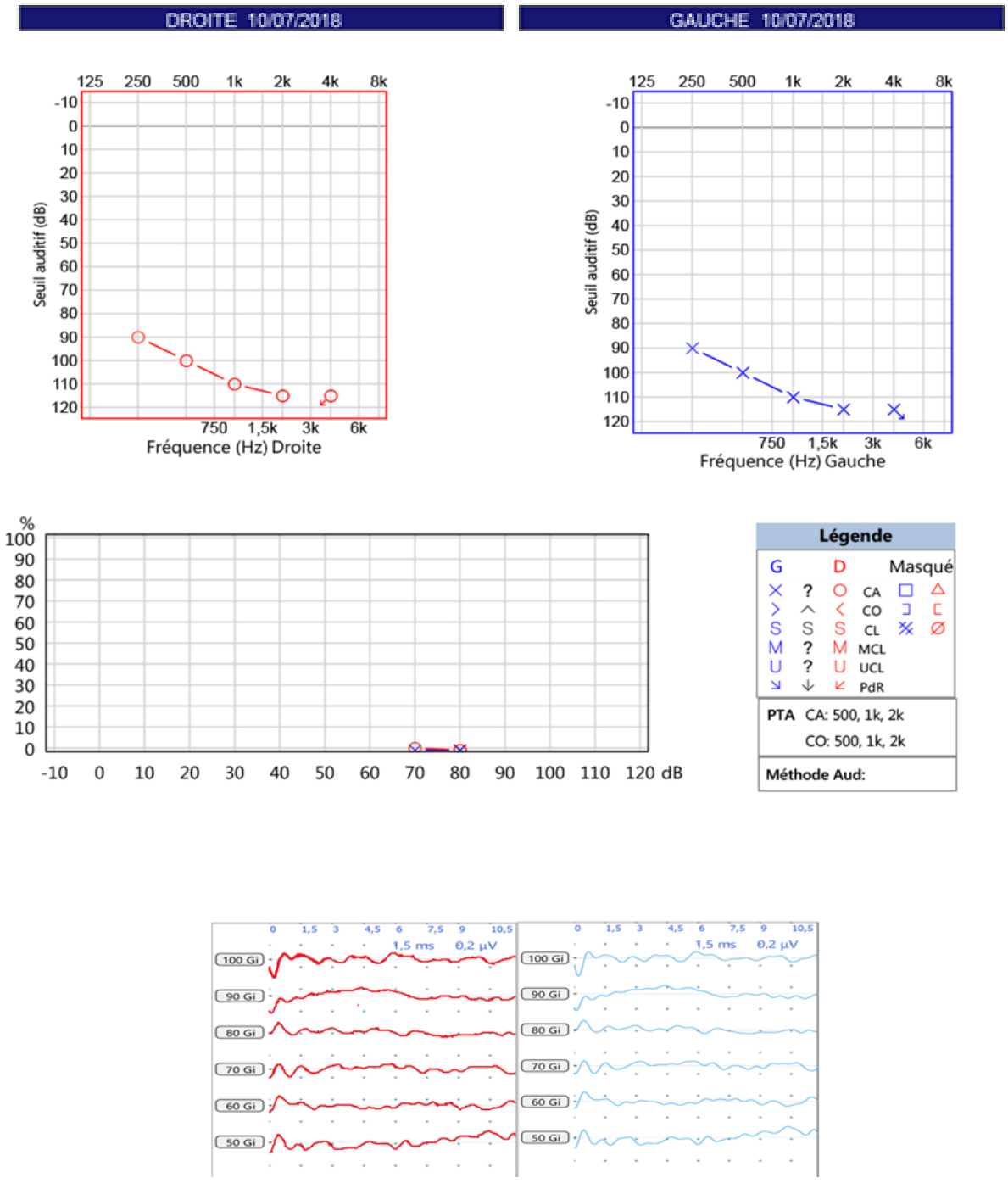

Figure 2 : Audiométrie et PEA caractéristiques d'une surdité de perception bilatérale profonde.

Figure 3 : Anomalies de la dentition permanente de patients atteints du syndrome d'Heimler porteurs de mutations PEX6 *: (1) Hypoplasie de l'émail des prémolaires et molaires d'un patient âgé de 11 ans ; (2) Hypoplasie de l'émail des incisives d'un patient âgé de 19 ans [6].*

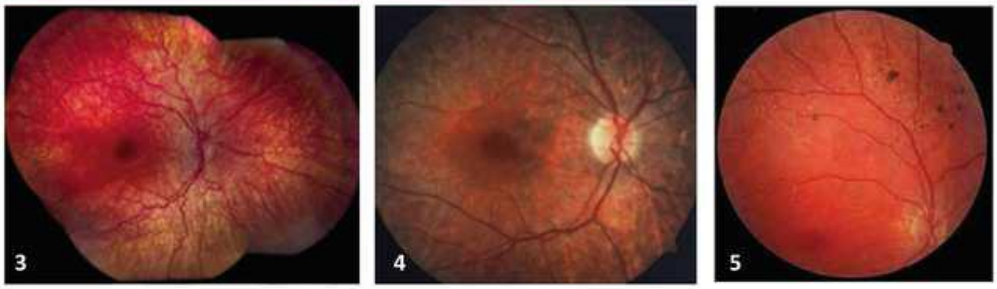

Figure 4 : Anomalies rétiniennes au fond d'œil de patients porteurs de mutations PEX6 : *(3) maculopathie pigmentaire et légère atténuation vasculaire de la rétine chez un patient de 20 ans [19], (4) marbrures marquées de l'épithélium pigmentaire de la rétine [17], (5) lésions hyperpigmentées d'un patient âgé de 12 ans [9].*

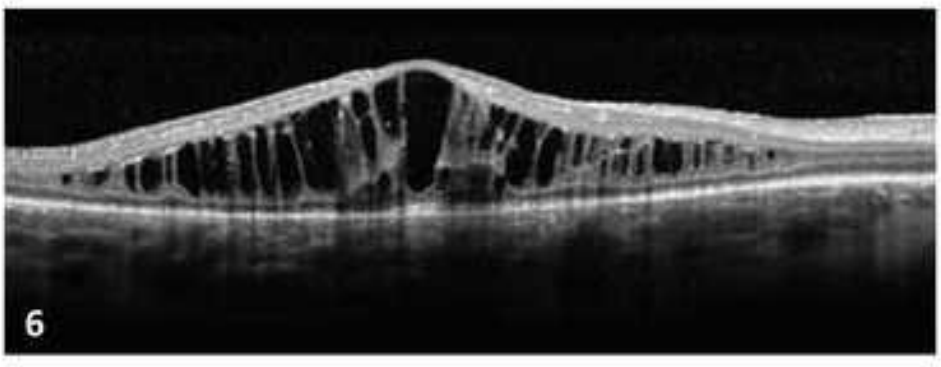

Figure 5 : Tomographie par cohérence optique (OCT) d'un patient de 12 ans atteint d'un syndrome d'Heimler [9]

Annexe 8. Arbres décisionnels en vue d'un diagnostic du syndrome d'Heimler

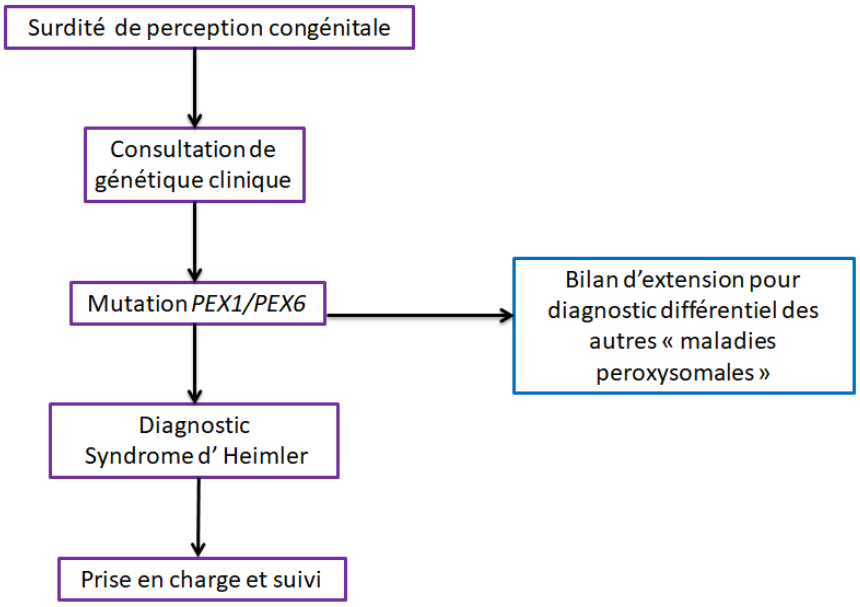

Figure 6 : Arbre décisionnel en cas de surdité de perception congénitale

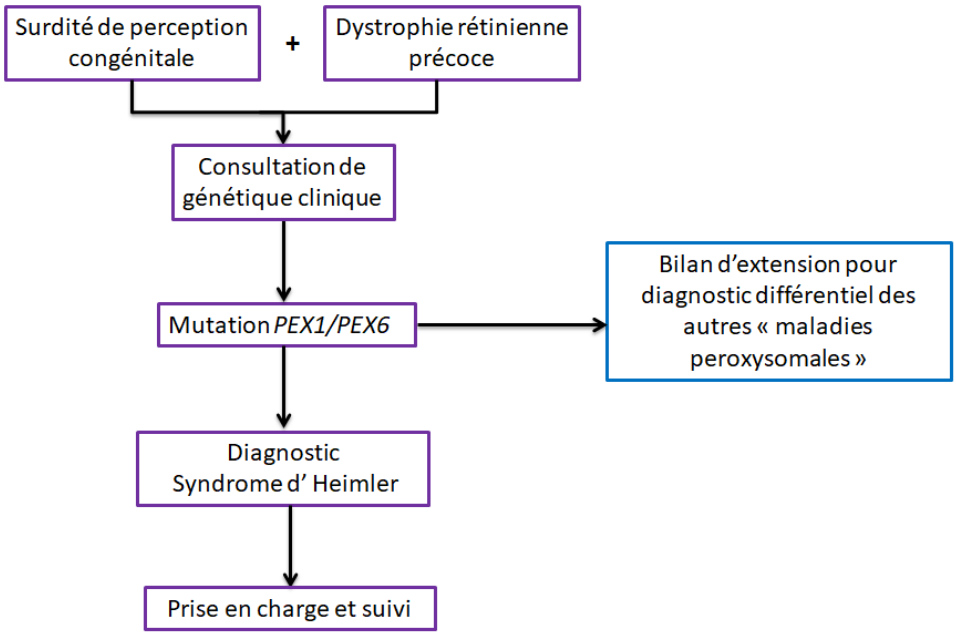

Figure 7 : Arbre décisionnel en cas de surdité de perception congénitale associée à une dystrophie rétinienne

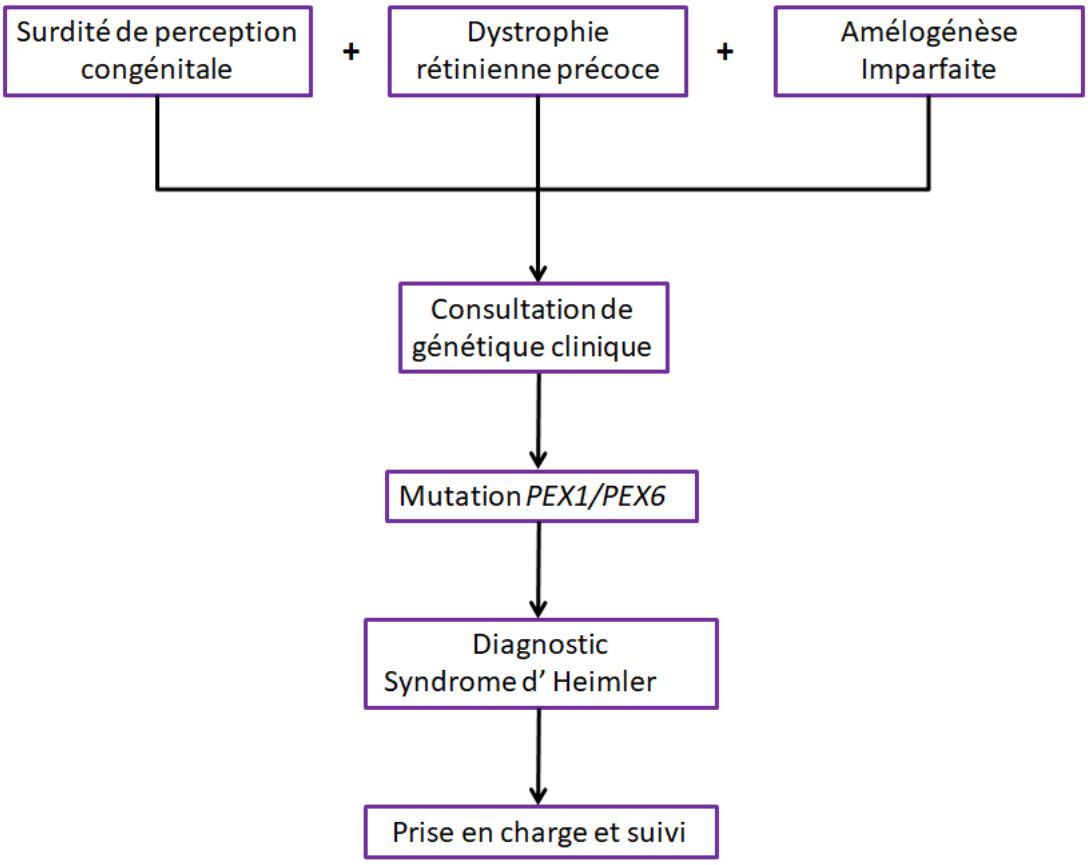

Figure 8 : Arbre décisionnel en cas de surdité de perception congénitale associée à une dystrophie rétinienne et une amélogénèse imparfaite

Références bibliographiques

1. Heimler A, Fox JE, Hershey JE, Crespi P (1991) Sensorineural hearing loss, enamel hypoplasia, and nail abnormalities in sibs. Am J Med Genet 39(2):192–195

2. Lima LH, Barbazetto IA, Chen R, Yannuzzi LA, Tsang SH, Spaide RF (2011) Macular dystrophy in Heimler syndrome. Ophthalmic Genet 32(2):97–100

3. Pollak C, Floy M, Say B (2003) Sensorineural hearing loss and enamel hypoplasia with subtle nail findings: another family with Heimler's syndrome. Clin Dysmorphol 12(1):55–8

4. Ratbi I, Jaouad IC, Elorch H, Al-Sheqaih N, Elalloussi M, Lyahyai J, Berraho A, Newman WG, Sefiani A (2016) Severe early onset retinitis pigmentosa in a Moroccan patient with Heimler syndrome due to novel homozygous mutation of PEX1 gene. Eur J Med Genet 59(10):507–11

5. Wangtiraumnuay N, Alnabi WA, Tsukikawa M, Thau A, Capasso J, Sharony R, Inglehearn CF, Levin AV (2018) Ophthalmic manifestations of Heimler syndrome due to PEX6 mutations. Ophthalmic Genet 39(3):384–390

6. Acharya BS, Ritwik P, Velasquez GM, Fenton SJ (2012) Medicaldental findings and management of a child with infantile Refsum disease: a case report. Spec Care Dentist 32(3):112–7

7. Zaki MS, Heller R, Thoenes M, Nürnberg G, Stern-Schneider G, Nürnberg P, Karnati S, Swan D, Fateen E, Nagel-Wolfrum K et al (2016) PEX6 is expressed in photoreceptor cilia and mutated in deafblindness with enamel dysplasia and microcephaly: human mutation. Hum Mutat 37(2):170–4

8. Dure-Molla M, Fournier BP, Manzanares MC, Acevedo AC, Hennekam
RC, Friedlander L, Boy-Lefèvre M, Kerner S, Toupenay S, Garrec P et al (2019) Elements of morphology: standard terminology for the teeth and classifying genetic dental disorders. Am J Med Genet A 179(10):1913–1981

9. Ong KR, Visram S, McKaig S, Brueton LA (2006) Sensorineural deafness, enamel abnormalities and nail abnormalities: a case report of Heimler syndrome in identical twin girls. Eur J Med Genet 49(2):187–93

10. Gootjes J, Schmohl F, Mooijer PAW, Dekker C, Mandel H, Topcu M, Huemer M, von Schütz M, Marquardt T, Smeitink JA et al (2004) Identification of the molecular defect in patients with peroxisomal mosaicism using a novel method involving culturing of cells at 40 °C: implications for other inborn errors of metabolism: molecular analysis of peroxisome mosaicism patients. Hum Mutat 24(2):130–9

11. Imamura A, Shimozawa N, Suzuki Y, Zhang Z, Tsukamoto T, Fujiki Y, Orii T, Osumi T, Kondo N (2000) Restoration of biochemical function of the peroxisome in the temperature-sensitive mild forms of peroxisome biogenesis disorder in humans. Brain Dev 22:8–12

12. Delmaghani S, Defourny J, Aghaie A, Beurg M, Dulon D, Thelen N, Perfettini I, Zelles T, Aller M, Meyer A et al (2015) Hypervulnerability to sound exposure through impaired adaptive proliferation of peroxisomes. Cell 163:894–906

13. Marcé-Grau A, Martí-Sánchez L, Baide-Mairena H, Ortigoza Escobar JD, Pérez-Dueñas B (2019) Genetic defects of thiamine transport and metabolism: a review of clinical phenotypes, genetics and functional studies. J Inherit Metab Dis 42(4):581-597

14. Argyriou C, Polosa A, Cecyre B, Hsieh M, Di Pietro E, Cui W, Bouchard J-F, Lachapelle P, Braverman N (2019) A longitudinal study of retinopathy in the PEX1-Gly844Asp mouse model for mild Zellweger Spectrum Disorder. Exp Eye Res 186:107713

15. Stelzig I, Karnati S, Valerius KP, Baumgart-Vogt E (2013) Peroxisomes in dental tissues of the mouse. Histochem Cell Biol 140(4):443–62

16. Maxwell MA, Allen T, Solly PB, Svingen T, Paton BC, Crane DI (2002) Novel PEX1 mutations and genotype-phenotype correlations in Australasian peroxisome biogenesis disorder patients. Hum Mutat 20(5):342–51

17. Ratbi I, Falkenberg KD, Sommen M, Al-Sheqaih N, Guaoua S, Vandeweyer G, Urquhart JE, Chandler KE, Williams SG, Roberts NA et al (2015) Heimler syndrome is caused by hypomorphic mutations in the

peroxisome-biogenesis genes PEX1 and PEX6. Am J Hum Genet 97(4):535–545

18. Ebberink MS, Mooijer PAW, Gootjes J, Koster J, Wanders RJA, Waterham HR (2011) Genetic classification and mutational spectrum of more than 600 patients with a Zellweger syndrome spectrum disorder. Hum Mutat 32(1):59–69

19. Smith CEL, Poulter JA, Levin AV, Capasso JE, Price S, Ben-Yosef T, Sharony R, Newman WG, Shore RC, Brookes SJ et al (2016) Spectrum of PEX1 and PEX6 variants in Heimler syndrome. Eur J Hum Genet 24(11):1565–1571

20. Ebberink MS, Kofster J, Wanders RJA, Waterham HR (2010) Spectrum of PEX6 mutations in Zellweger syndrome spectrum patients. Hum Mutat 31(1):E1058–70

21. Steinberg S, Chen L, Wei L, Moser A, Moser H, Cutting G, Braverman N (2004) The PEX gene screen: molecular diagnosis of peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger syndrome spectrum. Mol Genet Metab 83(3):252–63

22. Yik WY, Steinberg SJ, Moser AB, Moser HW, Hacia JG (2009) Identification of novel mutations and sequence variation in the Zellweger syndrome spectrum of peroxisome biogenesis disorders. Hum Mutat 30(3):E467–80

23. Neuhaus C, Eisenberger T, Decker C, Nagl S, Blank C, Pfister M, Kennerknecht I, Müller-Hofstede C, Charbel Issa P, Heller R et al (2017) Next-generation sequencing reveals the mutational landscape of clinically diagnosed Usher syndrome: copy number variations, phenocopies, a predominant target for translational read-through, and PEX26 mutated in Heimler syndrome. Mol Genet Genomic Med 5(5):531–552

24. Matsumoto N, Tamura S, Furuki S, Miyata N, Moser A, Shimozawa N, Moser HW, Suzuki Y, Kondo N, Fujiki Y (2003) Mutations in novel peroxin gene PEX26 that cause peroxisome-biogenesis disorders of complementation group 8 provide a genotype-phenotype correlation. Am J Hum Genet 73(2):233–246

25. Tanaka AJ, Okumoto K, Tamura S, Abe Y, Hirsch Y, Deng L, Ekstein J, Chung WK, Fujiki Y (2019) A newly identified mutation in the PEX26 gene is associated with a milder form of Zellweger spectrum disorder. Cold Spring Harb Mol Case Stud 5(1):a003483

26. Daneshmandpour Y, Darvish H, Pashazadeh F, Emamalizadeh B
(2019) Features, genetics and their correlation in Jalili syndrome: a systematic review. J Med Genet 56(6):358–36

27. Raas-Rothschild A, Wanders RJA, Mooijer PAW, Gootjes J, Waterham HR, Gutman A, Suzuki Y, Shimozawa N, Kondo N, Eshel G et al (2002) A PEX6-defective peroxisomal biogenesis disorder with severe phenotype in an infant, versus mild phenotype resembling Usher syndrome in the affected parents. Am J Hum Genet 70(4):1062–8

28. Mechaussier S, Perrault I, Dollfus H, Bloch-Zupan A, Loundon N, Jonard L, Marlin S (2020) Heimler Syndrome. Adv Exp Med Biol.1299:81-87