

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de Townes-Brocks

Janvier 2024

Centre de Référence Maladies Rares « Surdités Génétiques » CHU Lille

Centre de Référence Maladies Rares « Anomalies du développement » CHU Lille

Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome de Townes-Brocks est une maladie rare d'origine génétique. A ce jour, environ 200 patients, caractérisés d'un point de vue moléculaire, ont été rapportés dans la littérature. Ce syndrome se caractérise par la présence d'une **triade clinique : malformation ano-rectale, malformation des pouces et dysplasie des oreilles, pouvant être associées à d'autres signes cliniques**, notamment une atteinte rénale, une surdité, des malformations des membres inférieurs ou cardiaques, ou une atteinte génitale chez le garçon. Le diagnostic est évoqué, le plus souvent, en période néonatale ou au cours de l'enfance devant l'association syndromique avec ou sans antécédents familiaux, mais peut aussi être évoqué à l'âge adulte notamment dans le cadre de l'atteinte rénale. Il est rare que le diagnostic puisse être établi en période anténatale en dehors de toute histoire familiale (essentiellement par la mise en évidence de malformations cardiaques ou rénales non spécifiques mais aussi d'un retard de croissance intra-utérin).

La **malformation ano-rectale** est retrouvée chez 69% des patients, majoritairement dans une forme basse. Un avis précoce dans les 48 premières heures de vie auprès d'une équipe experte est indispensable afin de valider une éventuelle indication opératoire. Le suivi, adapté à la sévérité de la malformation, doit être poursuivi jusqu'à l'âge adulte, le retentissement fonctionnel étant variable d'un patient à l'autre, notamment en fonction des malformations associées. Une IRM médullaire peut être réalisée pour évaluer l'existence ou non d'un dysraphisme spinal occulte associé (non classiquement rapporté dans le syndrome de Townes-Brocks).

L'**atteinte des pouces** (76%) consiste principalement en une polydactylie pré-axiale (pouces bifides) (47%) et des pouces triphalangés (29%), plus rarement des pouces hypoplasiques (8%). Sa prise en charge est médico-chirurgicale puisqu'elle pourra justifier d'une chirurgie orthopédique de l'enfant aux alentours d'un an, en fonction des atteintes, et devra être complétée d'une prise en charge rééducative par ergothérapie notamment. Le suivi sera adapté aux malformations et résultats de la chirurgie.

L'**atteinte ORL** comporte des oreilles externes (ou pavillons) dysplasiques (82%) et une surdité (67%), le plus souvent neurosensorielle, congénitale ou d'apparition plus tardive et de sévérité variable, pouvant nécessiter un appareillage. La surdité peut apparaître à différents âges et s'aggraver. Elle justifie d'une surveillance audiométrique régulière pour tous les patients, au minimum tous les 6 mois dans les premières années de vie puis tous les ans. En cas de surdité, une évaluation orthophonique et une rééducation précoce devront être réalisées. La dysplasie des oreilles externes (ou pavillons) peut être prise en charge chirurgicalement en fonction des souhaits du patient, classiquement à partir de 8-10 ans.

L'**atteinte des membres inférieurs** concerne 49% des patients et est variable : pieds bots (5%), pieds plats, syndactylie, chevauchement et clinodactylie des orteils. Le diagnostic clinique de pieds bots doit conduire à une consultation rapide auprès d'un chirurgien orthopédiste pédiatrique, la prise en charge débutant précocement après la naissance avec un suivi tout au long de la croissance par la suite. Les autres atteintes ne nécessitent souvent pas de prise en charge chirurgicale.

L'**atteinte rénale** concerne 55% des patients. Elle est secondaire à des anomalies de développement des reins et/ou des voies urinaires conduisant à une hypodysplasie rénale avec ou sans uropathie associée, avec risque d'insuffisance rénale dans l'enfance ou à l'âge adulte. Elle justifie d'une surveillance clinique, biologique et radiologique régulière : dosage de la créatinémie sanguine, recherche d'une microalbuminurie et échographie. L'insuffisance rénale (29%) est de sévérité variable, pouvant évoluer jusqu'à l'insuffisance rénale terminale.

Sa prise en charge ne diffère pas d'une prise en charge classique (néphroprotection, traitement conservateur, dialyse, transplantation).

L'**atteinte génitale** est retrouvée chez 26% **des garçons** et consiste principalement en un hypospadias, plus rarement une cryptorchidie, nécessitant un bilan hormonal en période néonatale en fonction de l'atteinte. En cas de cryptorchidie persistante au-delà de 6 mois de vie, le nourrisson sera adressé en chirurgie pédiatrique pour envisager une descente testiculaire chirurgicale vers 12 mois. En cas d'hypospadias postérieur, si la famille est demandeuse d'une prise en charge chirurgicale, la temporalité devra être discutée avec le centre de référence. Un suivi sera à effectuer en période pubertaire pour évaluer le fonctionnement testiculaire en cas de cryptorchidie bilatérale ou d'hypospadias postérieur.

Les **malformations cardiaques** touchent 18% des patients. Il s'agit le plus souvent de persistance du canal artériel, communication inter-auriculaire ou ventriculaire, voire plus rarement de tétralogie de Fallot, pouvant parfois être dépistées lors des échographies prénatales. En fonction de l'atteinte, la prise en charge pourra être médicale et/ou chirurgicale.

De même, les **atteintes endocriniennes** (13%) sont plus rares mais justifient d'un suivi systématique, par dosage des hormones thyroïdiennes et surveillance de la croissance staturo-pondérale. L'hypothyroïdie sera traitée par supplémentation hormonale. La prise en charge du retard de croissance est variable suivant son étiologie.

L'**atteinte oculaire**, en dehors des anomalies de la réfraction, est retrouvée chez 12% des patients. Il s'agit essentiellement de strabisme de type syndrome de Stilling-Duane et de colobomes. Le dépistage ophtalmologique doit être systématique. Le suivi et le traitement ultérieurs sont fonction des anomalies dépistées lors du premier examen.

Une atteinte cognitive (retard psychomoteur, déficience intellectuelle) a pu être observée chez environ 5% des patients, souvent en présence de comorbidités.

Le diagnostic clinique du syndrome de Townes-Brocks peut être évoqué par le généticien clinicien ou par le spécialiste d'organe dans le cadre d'une association malformative ou d'antécédents familiaux évocateurs, ou de façon inattendue lorsque le patient présente une forme d'aspect isolée, avec signes mineurs méconnus. Il peut être confirmé par l'identification d'une variation génomique pathogène (ou probablement pathogène) hétérozygote du **gène SALL1**. L'absence de mise en évidence d'une variation causale dans le gène **SALL1** n'exclut pas nécessairement le diagnostic lorsque le tableau clinique et/ou l'histoire familiale sont très évocateurs.

A ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique du syndrome de Townes-Brocks. La prise en charge repose donc sur un traitement symptomatique des atteintes et une surveillance régulière afin de prendre en charge précocement les atteintes éventuelles. La prise en charge pluridisciplinaire dans un **Centre de Référence ou de Compétence Maladies Rares (CRMR ou CCMR)** est indispensable.

Sur le plan du conseil génétique, il s'agit d'une pathologie de transmission autosomique dominante avec une pénétrance complète mais dont l'expressivité inter- et intra-familiale est très variable. Un patient présentant un syndrome de Townes-Brocks a donc 50% de risque de transmettre la maladie à sa descendance, quel qu'en soit le sexe. Cependant, de par l'expressivité très variable de la maladie, il n'est pas possible de prédire *a priori* la sévérité de la maladie.

Cette **grande variabilité d'expression** peut également retarder le diagnostic, en particulier devant des formes incomplètes ou du fait d'une méconnaissance de ce syndrome. L'adressage au généticien clinicien et aux centres de référence/compétence maladies rares

est donc primordial pour tout patient présentant une association malformative ou des antécédents familiaux malformatifs. L'examen clinique et le bilan malformatif permettront d'orienter les investigations génétiques et, éventuellement, d'évoquer des diagnostics différentiels.

L'annonce diagnostique doit être réalisée par des professionnels spécialisés dans un Centre de Référence ou de Compétence Maladies Rares. Un soutien psychologique doit être proposé au patient et à sa famille. Le médecin traitant peut adresser en consultation de conseil génétique les parents d'un enfant atteint ou l'individu atteint lui-même, en cas de projet parental. Cette consultation permettra d'évaluer le risque de récurrence de la pathologie et d'informer les patients sur les éventuelles possibilités de diagnostic prénatal ou diagnostic préimplantatoire (si diagnostic moléculaire précédemment établi) selon l'avis du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN).

Le rôle du médecin traitant consiste à :

- Adresser à une consultation de génétique clinique tout patient présentant une association malformative (au moins 2 atteintes) ou une surdité ou atteinte rénale isolée précoce,
- Participer à la coordination de l'accompagnement multidisciplinaire en lien avec le centre de référence ou de compétence de proximité,
- Assurer le suivi médical, tout au long de la croissance et du développement et, si besoin, adresser le patient vers le centre de référence ou de compétence de proximité,
- Assurer la surveillance des complications de la maladie en lien avec les équipes référentes,
- Adresser à une consultation de conseil génétique le patient, ou tout apparenté symptomatique ou non, ayant un projet de grossesse.

Informations complémentaires et contacts utiles

- Orphanet : <http://www.orpha.net>
- GeneReviews (anglais) : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1445/>
- Centres de référence et de compétence (liste en annexe 2)
- Filières de santé maladies rares (liste en annexe 2)
- Associations (liste en annexe 2)