



HAL
open science

Syndrome de Floating-Harbor : revue de la littérature et description d'une série de cas français

Oriane Mercati

► **To cite this version:**

Oriane Mercati. Syndrome de Floating-Harbor : revue de la littérature et description d'une série de cas français. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04791106

HAL Id: dumas-04791106

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04791106v1>

Submitted on 19 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE 2024

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

Oriane MERCATI

Née le 21/09/1989 à Montélimar

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 21 OCTOBRE 2024

Syndrome de Floating-Harbor : revue de la littérature
et description d'une série de cas français

PRESIDENT DU JURY : Professeur Gaël NICOLAS

DIRECTRICE DE THESE : Docteur Alice GOLDENBERG

MEMBRES DU JURY : Professeur Valérie CORMIER-DAIRE

Docteur Pascale SAUGIER-VEBER

Madame Dorothee POULIQUEN

ANNEE UNIVERSITAIRE 2023 - 2024

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Thomas CLAVIER	HCN	Anesthésie-Réanimation
Mr Florian CLATOT	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie

Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Sophie DENEUVE	HCN	ORL
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET (<i>disponibilité</i>)	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Franck DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Florian GUISIER	HCN	Pneumologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Vivien HEBERT	HCN	Dermatologie
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie

Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE (<i>disponibilité</i>)	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mr Mourad OULD SLIMANE	HCN	Chirurgie Orthopédique
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Frédéric ROCA	HCN	Médecine Gériatrique
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Sébastien THUREAU	CB	Radiothérapie
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique

Mr Olivier VITTECOQ	HCN	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mr Kévin ALEXANDRE	HCN	Maladies Infectieuses et Tropicales
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mr Damien COSTA	HCN	Parasitologie
Mme Ivana DABAJ	HCN	Pédiatrie
Mme Charlotte DESPREZ	HCN	Physiologie
Mr Pierre DECAZES	CB	Médecine Nucléaire
Mr Maxime FONTANILLES	GHH	Oncologie Médicale
M. Vianney GILARD (<i>disponibilité</i>)	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Maud ROTHARMEL	HCN	Psychiatrie Adultes
Mme Mélanie ROUSSEL	HCN	Médecine d'Urgences
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEURS AGREGES OU CERTIFIES

Mme Noémie MARIE	UFR	Communication
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais
Mme Cécile POTTIER-LE GUELLEC	UFR	Anglais

II – PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta AL ZALLOUHA	Toxicologie
Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Paul BILLOIR (MCU-PH)	Hématologie Biologique
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO) (MCU-PH)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique

Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mr Romain COPPEE	Bio-Informatique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Sandrine DAHYOT (MCU-PH)	Bactériologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Thomas DUFLOT (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mr Henri GONDÉ (MCU-PH)	Pharmacie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mr Chervin HASSEL	Virologie
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mr Valentin PLATEL	Pharmacologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale
M. Charles CALTOT	DEUST Pharmacie
Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Christine HAIMET-LEROY	DEUST Pharmacie
Mme Lucile LOUIN	DEUST Officine
Mme Stéphanie LAMOUREUX	DEUST Pharmacie
M. Damien SALAUZE	Pharmacie industrielle

PAU-PH

M. Pierre BOHN	Radiopharmacie
M. Mikaël DAOUPHARS	Pharmacie

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric BARAT	Pharmacie
Mme Marine CAVELIER	Pharmacie
M. Guillaume FEUGRAY	Biochimie Générale
M. Romain LEGUILLON	Pharmacie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – ODONTOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Rénata **KOZYRAKI**

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Anne-Charlotte **BAS**

MAST

Mme Isabelle **FONTANILLES**

Mr Romain **JACQ**

Mr Benjamin **SOMMAIRE**

IV – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (PU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Lucille **PELLERIN** UFR Médecine Générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Blandine **BILLET** UFR Médecine Générale

Mr Julien **BOUDIER** UFR Médecine Générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mme Ségolène **GUILLEMETTE** UFR Médecine Générale

Mr Frédéric **RENOU**

UFR

Médecine Générale

Mme Charlotte **SIEFRIDT**

UFR

Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mr Paul **MULDER** (phar)

Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med)

Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Jonathan **BRETON** (med)

Nutrition

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (med)

Neurosciences (Néovasc)

M. Sylvain **FRAINEAU** (med)

Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)

Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mme Rachel **LETELLIER** (med)

Physiologie

Mr Loïc **MARTIN**

Sciences Rééducation et Réadaptation

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)

Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET**

Sciences du langage, orthophonie

Mme Anne-Sophie **PEZZINO**

Orthophonie

Mme Christine **RONDANINO** (med)

Physiologie de la reproduction

Mr Youssan Var **TAN**

Immunologie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med)

Biochimie (UMR 1079)

PAU

Mme Léopoldine **DEHEINZELIN**

Orthophonie

Mme Séverine **ROBERT**

Orthophonie

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

Remerciements

A Mesdames et Messieurs les Membres du Jury :

Je remercie infiniment le Docteur Alice Goldenberg d'avoir encadré mon travail de thèse et mes semestres d'internat à l'Unité de Génétique Clinique. Je te remercie d'avoir partagé au quotidien ton expertise de grande généticienne. J'admire l'étendue et l'acuité de ton sens clinique, ainsi que la qualité de la relation que tu développes avec chacun de tes patients. Merci pour tout ce que nous avons partagé pendant cet internat.

Je remercie le Professeur Valérie Cormier-Daire d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je vous suis très reconnaissante de m'avoir accueillie à nouveau dans votre service, pour un semestre d'internat, d'avoir été présente pour moi et d'avoir partagé avec passion votre immense expertise des MOC... et votre enthousiasme communicatif pour les épiphyses en cône.

Je remercie chaleureusement le Docteur Pascale Saugier-Veber d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Merci pour votre présence tout au long de cet internat, pour votre encadrement rigoureux, attentionné et bienveillant, pour nos échanges toujours enrichissants. J'admire votre travail scientifique et j'ai beaucoup appris pendant le semestre que j'ai passé au laboratoire.

Je remercie vivement Madame Dorothée Pouliquen d'avoir accepté de juger mon travail de thèse et de partager son expérience sur le syndrome de Floating-Harbor et ses aspects neurocognitifs.

Je remercie chaleureusement le Professeur Gaël Nicolas de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. J'admire tes qualités scientifiques et médicales, ta passion pour la recherche et ta vision au service du patient.

Je remercie l'ensemble des collaborateurs qui ont participé à ce travail en partageant les informations cliniques concernant leurs patients :

Besançon : Dr Juliette PIARD, Dr Elise BOUCHER BRISCHOUX, Dr Camille ENGEL, Michaela RENDEK

Bordeaux : Pr Didier LACOMBE, Dr Julien VAN-GILS, Dr Vincent MICHAUD, Clément SAUVESTRE, Marine LEGENDRE

Fort-de-France : Dr Elisabeth SARRAZIN

Dijon : Pr Laurence FAIVRE, Marlène MALBOS, Anne-Sophie DENOMME-PICHON

Lille : Roseline CAUMES

Marseille : Dr Tiffany BUSA, Dr Victor MOREL, Cécile HEURTEBISE

Nantes : Dr Bertrand ISIDOR, Dr Benjamin COGNE

Paris (Hôpital Necker – Enfants Malades) : Pr Valérie CORMIER-DAIRE, Pr Jeanne AMIEL, Pr Stanislas LYONNET, Dr Geneviève BAUJAT, Dr Marlène RIO, Dr Caroline MICHOT

Rennes : Pr Sylvie ODENT

Rouen : Dr Alice GOLDENBERG, Dr Anne-Marie-GUERROT, Dr Gabriella VERA

Strasbourg : Dr Elise SCHAEFER, Dr Salima EL CHEHADEH

Versailles : Dr Geoffroy DELPLANCQ

Je remercie particulièrement le Docteur Ariane Cuny, endocrinologue pédiatre au CHU de Rouen, pour son expertise et ses conseils pratiques concernant le retard de croissance et le traitement par hormone de croissance.

Je remercie tous les collaborateurs de l'UMR 1245 – *Cancer and Brain Genetics* impliqués dans le projet sur les épisignatures : Pr Gaël NICOLAS, Dr Camille CHARBONNIER, Dr François LECOQUIERRE, Angèle MAY, Anne-Claire RICHARD et Amandine SANTINI.

Je remercie les Professeurs White, Nikkel, Houlston, Midro, Wiczorek et Klein pour leurs réponses, les articles et les précisions qu'ils m'ont apportées concernant leurs travaux.

Je remercie enfin, avec beaucoup de gratitude, tous les patients et leurs familles qui ont accepté la communication de leurs données médicales et qui ont donné de leur temps pour des consultations et des entretiens dans le cadre de ce projet.

Liste des abréviations

ADN	Acide Désoxyribonucléique
ARN(m,c)	Acide Ribonucléique (messenger, complémentaire)
ATCD	Antécédent
BNDMR	Banque Nationale de Données Maladies Rares
CCMR	Centre de Compétences Maladies Rares
CGH(-array)	Comparative Genomic Hybridization-array
CIA	Communication Inter-Auriculaire
CIV	Communication Inter-Ventriculaire
CMH	Cardiomyopathie hypertrophique
CNV	<i>Copy-Number Variant</i>
CpG	Cytosine-phosphate-Guanine
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
DS	Déviations Standard
<i>DSM</i>	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
ECG	Electrocardiogramme
EEG	Electroencéphalogramme
<i>ERN</i>	<i>European Reference Network</i>
ETT	Echographie trans-thoracique
FHS	Syndrome de Floating-Harbor
FSMR	Filières de Santé Maladies Rares
GH	Growth Hormone, hormone de croissance
HAS	Haute Autorité de Santé
IMC	Indice de Masse Corporelle
OEA	Oto-Emissions Acoustiques
OGE	Organes Génitaux Externes
<i>OMIM</i>	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PEA	Potentiel Evoqué Auditif
PND	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PNMR	Plan National Maladies Rares
QI	Quotient Intellectuel
SA	Semaines d'aménorrhée
<i>SNV</i>	<i>Single-Nucleotide Variant</i>
TDAH	Trouble de Déficit de l'Attention avec Hyperactivité
TSA	Trouble du Spectre Autistique
VSI	Variant/Variation de Signification Incertaine
<i>WISC</i>	<i>Wechsler Intelligence Scale for Children</i>

SOMMAIRE

I.	Introduction.....	21
A.	Les maladies rares et leur prise en charge en France	21
1.	Définition et épidémiologie.....	21
2.	Organisation de la prise en charge des maladies rares en France en 2024	22
a)	Premier Plan National Maladies Rares, Centres de Référence et de Compétence	22
b)	Deuxième Plan National Maladies Rares, Filières de Santé Maladies Rares, Banque Nationale de Données Maladies Rares.....	23
c)	Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins	25
d)	Troisième Plan National Maladies Rares	26
e)	Quatrième Plan National Maladies Rares.....	26
f)	Plan France Médecine Génomique 2025	26
B.	Le syndrome de Floating-Harbor – Aspects cliniques	28
1.	Généralités	28
2.	Diagnostic clinique	28
C.	Aspects moléculaires.....	29
1.	SRCAP, co-activateur transcriptionnel de CREBBP et remodelleur de la chromatine	29
2.	Epigénétique, histones, épisignatures	32
a)	Epigénétique – Définitions	32
b)	Méthylation de l’ADN.....	33
c)	Histones canoniques et variants.....	33
d)	Variant H2A.Z.....	34
e)	Episignatures	36
3.	Variants pathogènes de <i>SRCAP</i> et phénotypes associés	36
a)	Variants identifiés dans le syndrome de Floating-Harbor	36
b)	Autres variants pathogènes et autres phénotypes	40
II.	Revue de la littérature.....	42
A.	Identification des publications d’intérêt - Méthodologie	42
B.	Principales séries de cas	43
C.	Nombre de patients rapportés.....	44
D.	Cas familiaux.....	46
E.	Description clinique et radiologique du syndrome de Floating-Harbor.....	47
1.	Croissance staturo-pondérale et endocrinologie.....	47
a)	Physiologie de la croissance	47
(1)	Axe GH-IGF-1	47
(2)	Phases de la croissance	48

b)	Suivi de la croissance pré- et post-natale	48
c)	Croissance pathologique :	49
(1)	Définitions	49
(2)	Croissance staturo-pondérale des patients	50
(3)	Déficit en GH.....	53
(4)	Traitement par hormone de croissance	54
(5)	Retard d'âge osseux.....	57
(6)	Puberté précoce	59
(7)	Hypothyroïdie	60
2.	Caractéristiques morphologiques	61
a)	Description de la morphologie faciale à partir de photographies de la littérature	61
(1)	Evolution de la morphologie faciale en fonction de l'âge.....	62
(2)	Autres caractéristiques.....	63
b)	Anomalies mineures des extrémités, cliniques et radiologiques	68
(1)	Anomalies des mains	68
(2)	Anomalies des pieds.....	73
3.	Aspects neurologiques	75
a)	Développement, langage et cognition.....	75
(1)	Définitions	75
(b)	Communication, langage, parole et leurs troubles -	77
(2)	Dans le syndrome de Floating-Harbor	80
b)	Microcéphalie	82
c)	Epilepsie.....	83
d)	Atteinte vasculaire cérébrale	85
e)	Anomalies cérébrales non vasculaires.....	87
f)	Fossette sacrée - Dysraphisme	87
g)	Neuro-ophtalmologie	88
4.	Atteinte ORL	88
a)	Otites séro-muqueuses.....	88
b)	Insuffisance vélaire	88
c)	Fentes	89
d)	Autres	89
5.	Atteintes cranio-faciale, maxillaire et dentaire	89
a)	Craniosténoses	89
b)	Hypoplasie ou rétrusion maxillaire et troubles de l'articulé dentaire	89
c)	Anomalies mandibulaires	91
d)	Anomalies dentaires	91

6.	Atteinte orthopédique	92
a)	Ostéochondrite de hanche	93
b)	Pseudarthrose congénitale ou hypoplasie claviculaire.....	94
c)	Autres	94
7.	Atteinte digestive	95
a)	Maladie coeliaque	95
b)	Autres	96
8.	Atteinte cardiaque.....	96
9.	Atteinte rénale et hypertension	101
a)	Méthodologie	101
b)	Résultats de la revue	101
10.	Anomalies génito-urinaires	107
11.	Atteinte ophtalmologique	107
F.	Recommandations de la littérature	109
1.	Au moment du diagnostic	109
2.	Dans le cadre du suivi :	110
III.	Description d'une série de cas français.....	111
A.	Méthodologie	111
B.	Caractéristiques générales de la cohorte.....	112
C.	Description clinique de la série de patients français.....	116
1.	Croissance staturo-pondérale	116
a)	Paramètres de naissance	116
(1)	Taille et poids de naissance	116
(2)	Périmètre crânien de naissance	117
b)	Croissance post-natale.....	118
2.	Caractéristiques morphologiques	124
a)	Morphologie faciale et générale.....	124
b)	Anomalies des extrémités, cliniques et radiologiques	124
3.	Aspects neurologiques	127
a)	Neurodéveloppement	127
b)	Autres	128
4.	Atteinte ORL	128
5.	Atteintes cranio-faciale, maxillaire et dentaire	128
6.	Atteinte orthopédique	129
7.	Difficultés alimentaires et atteinte digestive	131
8.	Atteinte cardiaque.....	131
9.	Atteinte rénale	131

10.	Anomalies génito-urinaires	131
11.	Atteinte ophtalmologique	132
12.	Syndrome de Floating-Harbor et cancer	132
13.	Autres	132
14.	Cas cliniques particuliers	132
a)	Patiente n°18	132
b)	Patiente n°23	132
c)	Cas foetal	133
d)	Cas d'un patient porteur de la variation p.Arg2329*	134
15.	Episignatures	134
IV.	Discussion et perspectives	136
A.	Aspects cliniques	136
B.	Diagnostic différentiel	137
C.	Aspects moléculaires	138
V.	Conclusion et perspectives	139

Liste des figures

- Figure 1 : Les 23 Filières de Santé Maladies Rares
- Figure 2 : Projets de la Banque Nationale de Données Maladies Rares : BaMaRa et entrepôt de données
- Figure 3 : Nombre de PNDS publiés par an depuis 2007
- Figure 4 : Localisation génomique et structure du gène *SRCAP*, dans la région 16p11.2 (GRCh38/hg38).
- Figure 5 : Représentation des domaines protéiques de *SRCAP*
- Figure 6 : Le paysage épigénétique proposé par C. H. Waddington
- Figure 7 : Structure en collier de perles des nucléofilaments chromatininiens
- Figure 8 : Chronologie de l'évolution des connaissances concernant H2A.Z
- Figure 9 : Partenaires d'interaction de l'histone H2A.Z et leurs fonctions
- Figure 10 : Variants pathogènes de *SRCAP* rapportés dans le syndrome de Floating-Harbor
- Figure 11 : Visualisation de la structure de *SRCAP* et des variants identifiés dans GnomAD V4.1.0
- Figure 12 : Photographies de patients porteurs de variants de *SRCAP* proximaux ou distaux
- Figure 13 : Signature épigénétique associée aux variants de *SRCAP*
- Figure 14 : Méthodologie pour l'identification des publications d'intérêt concernant les cas rapportés de syndrome de Floating-Harbor
- Figure 15 : Cas de transmission de FHS rapportés dans la littérature
- Figure 16 : Régulation de l'axe somatotrope
- Figure 17 : Phases de la croissance staturale
- Figure 18 : Poids de naissance de patients avec FHS
- Figure 19 : Croissance staturo-pondérale post-natale des patients avec FHS
- Figure 20 : Gain de taille entre la première et la dernière évaluation chez des patients avec syndrome de Floating-Harbor traités par GH
- Figure 21 : Age osseux –Greulich et Pyle
- Figure 22 : Age osseux dans le syndrome de Floating-Harbor
- Figure 23 : Représentations graphiques du visage-type du syndrome de Floating-Harbor
- Figure 24 : Photographies de patients de la littérature porteurs d'un FHS, par tranche d'âge
- Figure 25 : Classification des brachydactylies isolées
- Figure 26 : Photographies de mains de patients avec un syndrome de Floating-Harbor
- Figure 27 : Hippocratisme digital
- Figure 28 : Déformation de l'extrémité du 5^{ème} doigt avec courbure vers la paume
- Figure 29 : Déformation de Kirner : aspects clinique et radiologique
- Figure 30 : Radiographies de mains de patients porteurs d'un syndrome de Floating-Harbor confirmé
- Figure 31 : Photographies de pieds de patients porteurs d'un syndrome de Floating-Harbor
- Figure 32 : Indicateurs d'un développement atypique de la parole, du langage ou de la communication
- Figure 33 : Patiente de 22 ans porteuse d'un FHS (diagnostic clinique) présentant un anévrisme carotidien rompu
- Figure 34 : Rétrusion maxillaire chez deux patients avec FHS
- Figure 35 : Troubles de l'articulé dentaire chez un patient avec FHS et sa sœur jumelle, associés à une hypoplasie maxillaire chez le patient
- Figure 36 : Anomalies dentaires, cliniques et radiologiques, chez des patients porteurs d'un FHS
- Figure 37 : Deux patientes ayant un diagnostic clinique de FHS et présentant une sténose pulmonaire
- Figure 38 : Echographie rénale gauche montrant une polykystose chez un patient de 25 ans
- Figure 39 : Calcul rénal d'oxalate de calcium et échographie abdominale chez une patiente avec FHS
- Figure 40 : Patiente de 6 ans présentant une anomalie des canthi et un entropion bilatéral
- Figure 41 : Diagramme de Venn des motifs de consultation (n=18)
- Figure 42 : Répartition des variations de *SRCAP* identifiées dans la série de patients avec FHS
- Figure 43-1 : Taille et poids de naissance des patients de la série
- Figure 43-2 : Périmètre crânien de naissance des patients de la série
- Figure 44-1 : Croissance des filles de la cohorte

Figure 44-2 : Croissance des garçons de la cohorte
Figure 45 : Courbe de corpulence du patient 21
Figure 46 : Anomalies mineures des mains chez les patients de la cohorte
Figure 47 : Aspect clinico-radiologique des mains de 4 patients
Figure 48 : Anomalies des pieds chez les patients de notre cohorte
Figure 49 : Atteinte orthopédique chez la patiente 3
Figure 50 : Episignature associée au gène *SRCAP*

Table 1 : Paramètres de naissance et taille cible de patients avec FHS
Table 2 : Effets du traitement par GH chez des patients avec FHS
Table 3 : Comparaison des effets d'un traitement par GH chez des patients avec FHS, selon la présence ou l'absence de déficit hormonal.
Table 4 : Fréquence des différents signes cliniques des patients avec FHS
Table 5 : Fréquence des anomalies des mains dans le FHS
Table 6 : Principales étapes du développement de l'enfant jusqu'à 4 ans
Table 7 : Epilepsie et crises convulsives chez les patients présentant un FHS
Table 9 : Anomalies cardiaques chez les patients porteurs d'un syndrome de Floating-Harbor
Table 10 : Incidence des principales cardiopathies congénitales
Table 11 : Anomalies rénales rapportées dans la littérature chez les patients avec syndrome de Floating-Harbor
Table 12 : Evaluations recommandées au diagnostic dans le syndrome de Floating-Harbor
Table 13 : Synthèse des recommandations de suivi proposées dans la littérature pour le syndrome de Floating-Harbor
Table 14 : Résumé des informations cliniques des 23 patients de la cohorte (atteintes par système)
Table 15 : Cas d'ostéochondrite de hanche dans la cohorte

L'objectif de ce travail de thèse est de dresser un état de l'art des connaissances cliniques concernant le syndrome de Floating-Harbor, *via* une revue aussi exhaustive que possible de la littérature, et de décrire une série de cas français, dans le but de rassembler les éléments nécessaires à la rédaction d'un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS).

En effet, bien qu'il soit décrit depuis cinquante ans et responsable d'un large éventail d'atteintes cliniques, le syndrome de Floating-Harbor (FHS), sans doute du fait de sa rareté, ne fait pas encore l'objet de recommandations nationales de prise en charge, qui nous ont pourtant paru essentielles au regard des bénéfices attendus du dépistage et du traitement précoces de certaines atteintes et d'un suivi médical régulier et coordonné entre les différents intervenants médicaux et paramédicaux.

I. Introduction

Nous définirons dans un premier temps les maladies rares et l'organisation actuelle de leur prise en charge en France, en résumant les Plans Nationaux Maladies Rares successifs, dans le cadre desquels s'inscrit la rédaction des PNDS ; nous présenterons ensuite le syndrome de Floating-Harbor et détaillerons les mécanismes moléculaires impliqués.

A. Les maladies rares et leur prise en charge en France

1. Définition et épidémiologie

Une maladie est dite rare lorsque sa prévalence est inférieure à 1/2000. On estime à plus de 7000 le nombre de maladies rares connues à ce jour, dont 70 à 80 % sont d'origine génétique, débutant pour la plupart à un âge pédiatrique. Dans le monde, près de 30 % des enfants atteints d'une maladie rare décèdent avant l'âge de 5 ans, ce qui représente plus de 8 fois le taux de mortalité globale pour cette tranche d'âge, qui est de 3,7 %

Les maladies rares sont collectivement fréquentes et concernent environ 3 millions de personnes en France, 30 millions en Europe, 300 millions dans le monde soit 3 à 5 % de la population (Nguengang Wakap et al. 2020) (The landscape for rare diseases in 2024, Lancet Global Health) (Unicef, Levels and Trends in Child Mortality, Report 2023) (santé.gouv) (European Commission – Rare Diseases)

Une journée internationale annuelle est dédiée aux maladies rares afin d'en améliorer la visibilité ; elle a lieu le 29 février les années bissextiles, le 28 février les autres années.

L'adjectif "ultra-rare" a été utilisé en 2004 par le *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* britannique pour qualifier les maladies touchant moins de 1000 personnes au Royaume-Uni (soit une prévalence inférieure à 1/60 000) (NICE Citizens Council, 2004). Bien que ce terme n'ait pas de définition formelle, son emploi semble se répandre, dans les ressources francophones comme anglophones, avec un seuil de prévalence assez consensuel à 1/50 000 (Undiagnosed Diseases Network, CHU de Liège), ce qui correspond à des maladies concernant, en France, pour une population de 68,37 millions de personnes (Insee, janvier 2024), moins de 1367 personnes. Comme nous le verrons, le syndrome de Floating-Harbor appartient à cette catégorie de maladies "ultra-rares".

2. Organisation de la prise en charge des maladies rares en France en 2024

La prise en charge des maladies rares en France a considérablement évolué au cours des dernières décennies, en particulier depuis la mise en place des **Plans Nationaux Maladies Rares (PNMR)**, suite à la promulgation de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

a) Premier Plan National Maladies Rares, Centres de Référence et de Compétence

Le premier Plan National Maladies Rares (PNMR1, 2005-2008) avait pour objectifs de réduire l'errance diagnostique, d'améliorer la prise en charge globale des patients et de la rendre plus homogène et lisible sur l'ensemble du territoire.

C'est dans cette optique qu'ont été créés les **Centres de Référence et de Compétence Maladies Rares** (respectivement CRMR et CCMR), éléments-clefs du maillage territorial qui structure aujourd'hui la prise en charge des maladies rares. Le site <https://sante.gouv.fr> indique qu'un Centre de Référence "rassemble une équipe hospitalière hautement spécialisée ayant une expertise avérée pour une maladie rare – ou un groupe de maladies rares – et qui développe son activité dans les domaines des soins, de l'enseignement-formation et de la recherche. Cette équipe est médicale mais intègre également des compétences paramédicales, psychologiques, médico-sociales, éducatives et sociales". Le Centre de Référence s'organise autour d'un centre ou site coordonnateur et, s'il est multi-sites, d'un ou plusieurs centres ou sites constitutifs. Il a des missions d'expertise, de coordination, de recours, de recherche et d'enseignement, aux niveaux local, régional, national, européen voire international. Il bénéficie, dans le cadre de la tarification à l'activité, d'un financement par une enveloppe budgétaire spécifique, au titre de mission d'intérêt général.

Les Centres de Compétence sont, quant à eux, les pivots du maillage de proximité. Ils assurent localement, en lien avec les Centres de Référence dont ils dépendent, la prise en charge des patients

au plus près de leur domicile et le lien avec les autres professionnels de santé et du secteur médico-social (<https://sante.gouv.fr>).

Il existe aujourd'hui plus de 2300 CRMR et CCMR répartis en France métropolitaine et dans les Départements, Régions et Collectivités d'Outre-Mer (site filièresmaladiesrares.fr). Ils sont coordonnés par les Filières de Santé Maladies Rares et font l'objet d'une labellisation qui doit être renouvelée tous les 5 ans.

b) Deuxième Plan National Maladies Rares, Filières de Santé Maladies Rares, Banque Nationale de Données Maladies Rares

Le PNMR2 (2011-2016) visait à poursuivre l'amélioration de la prise en charge en renforçant entre autres le dispositif des Centres de Références, à développer la recherche sur les maladies rares et à favoriser la collaboration européenne et internationale.

Les 23 **Filières de Santé Maladies Rares (FSMR)** (Figure 1), créées en 2015 dans le cadre de ce plan et pilotées par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), au sein du Ministère des Solidarités et de la Santé (depuis janvier 2024, Ministère du Travail, des Solidarités et de la Santé), réunissent tous les acteurs impliqués dans les maladies rares : structures de soin, de recherche, d'enseignement, représentants de patients, sociétés savantes, établissements médico-sociaux, partenaires industriels. Elles coordonnent les actions, en particulier celles des CRMR et CCMR, et facilitent la collaboration entre les différents intervenants. Chaque filière est dédiée à un ensemble de maladies rares "soit proches dans leurs manifestations, leurs conséquences ou leur prise en charge, soit responsables d'une atteinte d'un même organe ou d'un système" (<https://www.filièresmaladiesrares.fr/>; Rapport d'activité 2021 des Filières de Santé Maladies Rares).

La **Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR)** est un projet émanant du PNMR2 qui a abouti au développement d'un outil national de recueil de données spécifique aux maladies rares permettant notamment des études à grande échelle, presque impossibles auparavant du fait d'effectifs trop faibles à un niveau local ou régional.

Chaque centre effectue la saisie de données concernant ses patients dans la base BaMaRa ; après une procédure de désidentification, réversible si nécessaire, les données pseudonymisées sont transférées dans l'entrepôt de données de la BNDMR qui constitue une ressource utilisable pour de nombreuses analyses (par exemple, la détermination du nombre de patients atteints d'une maladie donnée, la précision de leur parcours diagnostique, de la mortalité, de l'observance thérapeutique ou encore l'identification des patients éligibles à un essai clinique). Un appariement avec les données du Système National de Données de Santé (SNDS) est possible sous certaines conditions, pour la réalisation d'études médico-économiques notamment (Figure 2).



Figure 1 : Les 23 Filières de Santé Maladies Rares (Rapport d'activité des Filières de Santé Maladies Rares, 2021)

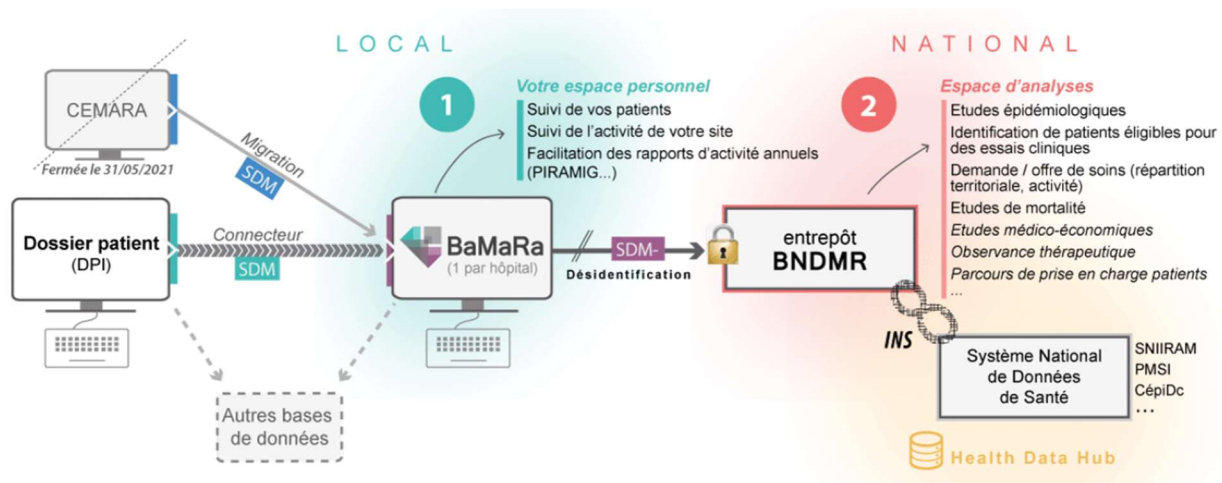


Figure 2 : Projets de la Banque Nationale de Données Maladies Rares : BaMaRa et entrepôt de données

SDM : Set de Données Minimal <https://www.bndmr.fr/>

c) Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins

Les **Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS)**, prévus par le PNMR1, sont des référentiels de bonnes pratiques élaborés par les CRMR dont l'objectif 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 maladie rare donnée" ([Haute Autorité de Santé](#)). La rédaction des premiers PNDS a débuté en 2006, selon une méthode de travail définie par la HAS. Celle-ci ne participe ni à l'élaboration ni à la validation de ces documents mais "se réserve le droit de procéder à un audit de la qualité méthodologique de quelques PNDS".

Tandis que le PNMR2 prévoyait une intensification de la rédaction des PNDS, vivement souhaitée par les associations de patients (Communiqué de presse de l'Alliance Maladies Rares, 28/02/2011) et qui devait être favorisée par la simplification de la méthodologie (HAS 2012 + voir détail de notre méthodologie), l'évaluation de ce plan a mis en évidence un retard important sur ce point et préconisé que soit renforcée l'incitation des CRMR à élaborer et actualiser ces référentiels.

Le site de la HAS recense tous les PNDS disponibles (339 en septembre 2024) en précisant leur date de publication et de mise à jour. La répartition du nombre de PNDS publiés par an depuis 2007 montre que 191 (56 %) l'ont été entre 2021 et 2022, contre 53 entre 2019 et 2020, et 32 entre 2023 et 2024 (Figure 3), ce qui reflète une mise à profit de la diminution de l'activité clinique liée à la crise du COVID-19 pour la rédaction de ces documents.

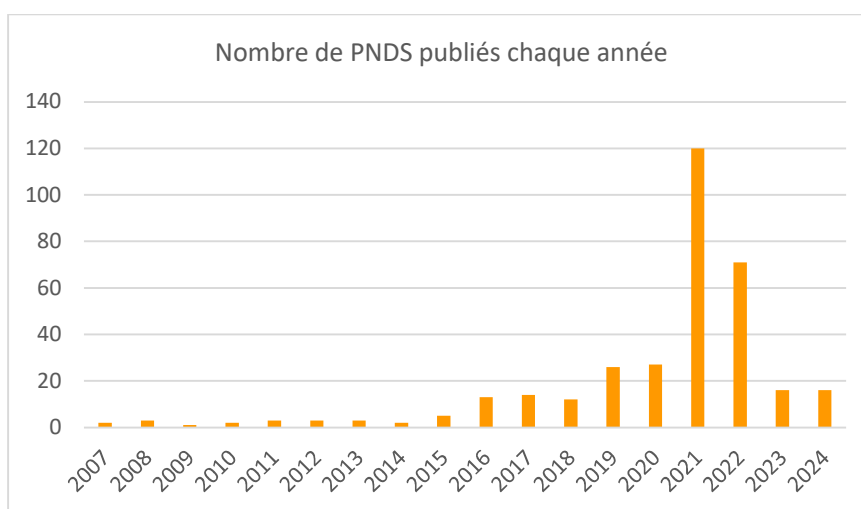


Figure 3 : Nombre de PNDS publiés par an depuis 2007

Données obtenues à partir du fichier Excel disponible sur le site de la HAS

d) Troisième Plan National Maladies Rares

Le PNMR3 (2018-2022), dans la continuité des plans précédents, avait pour ambitions de permettre un diagnostic rapide pour chacun (l'objectif chiffré principal de ce plan était que toutes les personnes atteintes de maladies rares aient reçu un diagnostic précis un an après la première consultation médicale spécialisée), d'améliorer la qualité de vie et l'autonomie des patients, de favoriser la recherche dans un objectif thérapeutique, de communiquer et former, et de moderniser les organisations et optimiser les financements (<https://sante.gouv.fr>).

e) Quatrième Plan National Maladies Rares

Près de vingt ans après le lancement du PNMR1, les premiers jalons du PNMR4 ont été posés en 2024. Ce plan vise à améliorer encore les possibilités de diagnostic et de traitement en renforçant notamment, dans les prochaines années, la médecine génomique et l'innovation en santé (<https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/>).

f) Plan France Médecine Génomique 2025

Établi en 2016, le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025) répondait à une demande du Premier Ministre adressée l'année précédente au président d'Aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la Vie et de la Santé) concernant les possibilités d'accès au séquençage de génome entier en pratique clinique.

Le PFMG 2025 a permis la mise en place de cette analyse génomique en routine pour le diagnostic, dans 60 types de maladies ou symptômes, appelés pré-indications. Pour cela, le dossier de chaque patient est présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'amont, ou d'inclusion, dédiée à la pré-indication souhaitée. Les inclusions ont débuté en 2020.

Deux laboratoires de séquençage à très haut débit couvrent les besoins du territoire français dans le cadre de ces analyses : SeqOIA (*Sequencing, Omics, Information Analysis*) pour le Nord et l'Ouest de la France, AURAGEN (Auvergne-Rhône-Alpes Génomique) pour le Sud, l'Est et les DOM-TOM. Le travail d'interprétation est assuré par plusieurs centaines de biologistes agréés.

Le rapport d'évaluation du PNMR3 publié en novembre 2023 faisait état de 17500 patients ayant bénéficié d'une prescription de séquençage de génome et de 9000 comptes rendus d'analyses établis. Dans notre cohorte de 25 cas de syndrome de Floating-Harbor, 4 diagnostics ont été posés grâce à un séquençage de génome dans le cadre du PFMG 2025 (<https://pfmg2025.aviesan.fr>, HCERES - RAPPORT D'ÉVALUATION DU PLAN NATIONAL MALADIES RARES 3, 2023)

Au-delà de cette organisation nationale, 24 Réseaux Européens de Référence ou ERN (*European Reference Networks*), lancés en 2017, visent à mettre en relation des experts européens des maladies rares, cliniciens et chercheurs, pour améliorer la prise en charge, le développement des activités de recherche et des essais cliniques, en favorisant le partage des connaissances (<https://download2.eurordis.org/ern/ERNguides-fr.pdf> ; guide EURORDIS).

B. Le syndrome de Floating-Harbor – Aspects cliniques

1. Généralités

Le syndrome de Floating-Harbor est une maladie génétique très rare, de transmission autosomique dominante, décrite pour la première fois par Pelletier et Feingold en 1973 chez un patient du *Boston Floating Hospital*¹ (Pelletier et Feingold 1973). Un deuxième patient a été rapporté en 1975 au *Harbor General Hospital* de Torrance, en Californie, par Leisti et collaborateurs (Leisti, Hollister, et Rimoin 1975), qui ont proposé d'associer les noms des deux hôpitaux pour désigner ce syndrome², d'emblée défini par la triade clinico-radiologique qui le caractérise encore aujourd'hui :

- une petite taille/un retard de la croissance staturale associé à un retard notable de l'âge osseux avant la puberté
- un retard marqué du langage, en particulier expressif
- des particularités morphologiques caractéristiques

Cette triade peut s'accompagner d'autres atteintes, de spécificité variable, dont certaines sont presque constantes : des atteintes ORL (otites et insuffisance vélaire fréquentes), digestives, orthopédiques (ostéochondrite de hanche, scoliose, pseudarthrose claviculaire), maxillo-faciales, dentaires, endocrinologiques (puberté avancée), ophtalmologiques (troubles de la réfraction, strabisme) et neurologiques (épilepsie, maladie vasculaire,...).

Le syndrome de Floating-Harbor est rapporté chez des patients de toutes origines ethniques. Sa cause a été identifiée en 2012 : il s'agit de variations pathogènes, principalement tronquantes, dans les exons 33 et 34 du gène *SRCAP*, qui code une ATPase jouant un rôle-clé dans le remodelage de la chromatine (Hood et al. 2012). Le syndrome de Floating-Harbor fait ainsi partie de la famille des chromatinopathies.

2. Diagnostic clinique

Le diagnostic de syndrome de Floating-Harbor est essentiellement post-natal. Il est en général posé dans l'enfance, chez des patients qui consultent soit pour un retard de croissance, éventuellement associé à des difficultés alimentaires et à un retard de langage selon l'âge, soit pour un retard de développement prédominant sur le langage, associé à un retard de croissance plus ou moins sévère, qui n'a pas toujours inquiété. Dans ces circonstances, l'existence d'une dysmorphie associée est un

¹ Voir Annexe 1

² On trouve dans la littérature de très rares occurrences de syndrome de Pelletier-Leisti(-Feingold) ou syndrome de Floating-Harbor-Homburg

élément-clé pour l'orientation du diagnostic, qui peut alors être envisagé cliniquement sur la base de la triade caractéristique, ainsi que d'autres éléments évocateurs que nous détaillerons ultérieurement ; il n'existe pas de score clinique permettant d'établir un diagnostic fondé sur des critères précis.

Aucun cas de diagnostic de syndrome de Floating-Harbor n'est rapporté en période anténatale, bien qu'un retard de croissance intra-utérin soit fréquent ; de façon exceptionnelle, d'autres signes d'appel échographiques sont mentionnés, par exemple un oligohydramnios dans un cas confirmé par analyse moléculaire (Yang et al. 2023). Il est probable que l'évolution des indications à réaliser une analyse de séquençage pangénomique en période pré-natale conduise à des diagnostics de syndrome de Floating-Harbor dans ce contexte. Un cas est d'ailleurs inclus dans la série constituée au cours de ce travail.

C. Aspects moléculaires

La cause moléculaire du syndrome étant connue, le diagnostic moléculaire est indispensable. Il repose sur la mise en évidence, par séquençage d'un panel de gènes, d'exome ou de génome, d'un variant tronquant dans l'exon 33 ou l'exon 34 du gène *SRCAP*. Il existe deux variants récurrents nettement majoritaires, dans notre cohorte comme dans la littérature (NM_006662.3:c.7303C>T,p.Arg2435* et c.7330C>T,p.Arg2444*, qui seront désignés dans la suite par les variants protéiques uniquement), et une trentaine d'autres variants pathogènes, chacun identifié chez un seul ou un petit nombre de patients.

1. *SRCAP*, co-activateur transcriptionnel de CREBBP et remodelateur de la chromatine

Le gène *SRCAP*, situé sur le bras court du chromosome 16, dans la région 16p11.2 (Figure 4), comporte 34 exons dont 32 codent la protéine *SRCAP*, une ATPase qui constitue le cœur catalytique d'un complexe protéique impliqué dans le remodelage de la chromatine de manière ATP-dépendante.

En 1999, grâce à la technique de criblage double-hybride, Johnston et collaborateurs ont identifié cette protéine comme partenaire d'interaction de la protéine CREBBP³ *via* le domaine d'activation de la transcription de celle-ci. L'étude de la structure primaire de cette nouvelle protéine leur a permis de mettre en évidence une homologie avec le domaine ATPase des membres de la famille *Snf2* de protéines *helicase-like*. Ils ont pu confirmer *in vitro* l'activité ATPase prédite et montrer que cette protéine était capable d'activer la transcription d'un gène rapporteur et d'augmenter la capacité d'activation transcriptionnelle de CREBBP (Johnston et al. 1999).

³ Le gène *CREBBP* est le gène majeur impliqué dans le syndrome de Rubinstein-Taybi

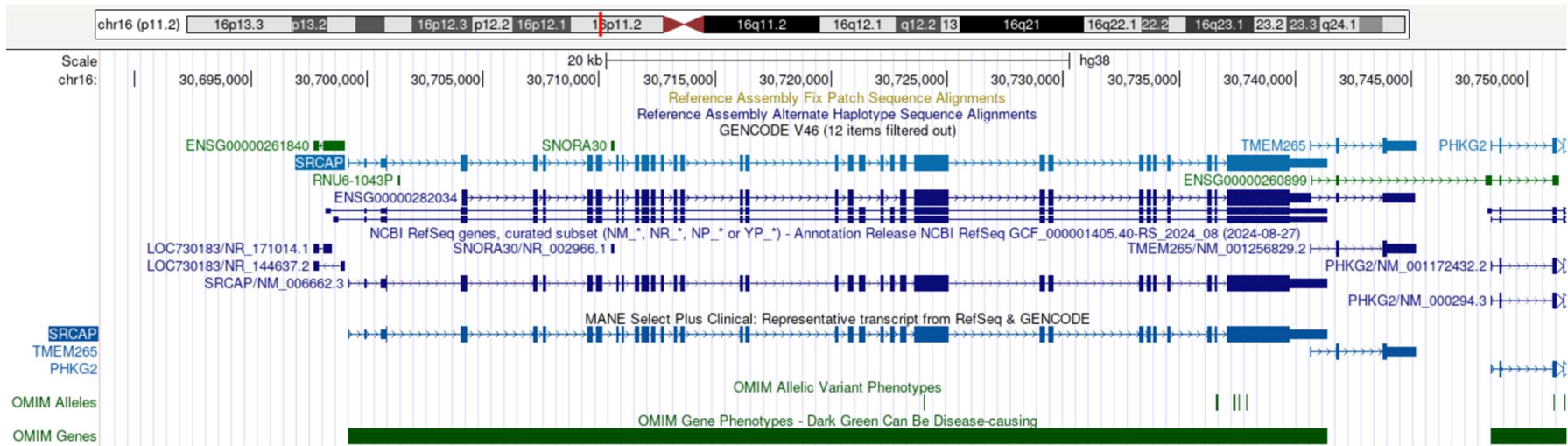


Figure 4 : Localisation génomique et structure du gène *SRCAP*, dans la région 16p11.2 (GRCh38/hg38)

Capture d'écran du site UCSC (University of California – Santa Cruz <https://genome.ucsc.edu/>). *SRCAP* comporte 34 exons dont 32 codants. Il est transcrit sur le brin sens. Un transcrit unique est référencé pour *SRCAP* dans RefSeq (NM_006662.3, ENST00000262518.9, transcrit *MANE Select*⁴) et code une seule isoforme protéique.

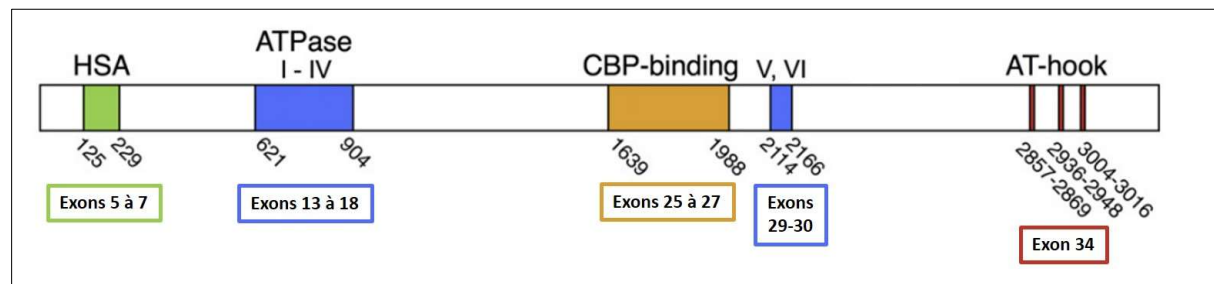


Figure 5 : Représentation des domaines protéiques de *SRCAP* Adapté de (Hood et al. 2012)

Les exons participant au codage de chacun des domaines sont indiqués. Les séquences et les bornes des exons et des introns ont été obtenues sur *Ensembl* (<https://www.ensembl.org/>).

⁴ MANE = Matched Annotation between NCBI (National Center for Biotechnology Information) and EMBL-EBI (European Molecular Biology Laboratory- European Bioinformatics Institute). Il s'agit d'une collaboration entre Ensembl/GENCODE et RefSeq pour l'harmonisation de l'annotation des gènes et des transcrits. Pour un gène donné, le transcrit *MANE Select* est le transcrit de référence, aligné sur la version GRCh38 du génome et présentant une stricte correspondance entre Ensembl et RefSeq [Wright et al., 2023].

Du fait de ces observations et de l'homologie avec les membres de la famille Snf2, ils ont nommé cette protéine SRCAP pour *Snf2-Related CREBBP Activator Protein*. Il s'agit d'une très grosse protéine de 3230 acides aminés (350 kDa) comportant :

- un domaine N-terminal HSA (*Helicase SANT-Associated domain*) de liaison à l'actine nucléaire et aux protéines similaires (*actin-related proteins*)
- le domaine classique de liaison à l'ATP des hélicases des superfamilles 1 et 2, divisé en deux parties
- un domaine CBP (domaine de liaison à CREBBP)
- trois domaines dits *A-T hooks*, domaines de liaison à l'ADN ayant une affinité particulière pour les régions riches en A-T

Ces domaines protéiques et leurs bornes sont représentés sur la figure 5.

La protéine SRCAP est très conservée chez les eucaryotes. On peut citer comme principales protéines orthologues Swr1 chez la levure et Domino (DOM) chez la drosophile (Ruhf et al. 2001).

En 2003 et 2004, les travaux de trois équipes ont permis la découverte chez la levure d'un complexe contenant Swr1 et de son rôle dans le remplacement de l'histone canonique H2A par le variant H2A.Z de manière ATP-dépendante (Krogan et al. 2003) (Kobor et al. 2004) (Mizuguchi et al. 2004). Peu de temps après, un complexe très similaire était identifié dans des cellules humaines (Cai et al. 2005) et la même activité d'incorporation ATP-dépendante du variant histone H2A.Z était démontrée *in vitro* pour le complexe natif purifié (Ruhl et al. 2006) puis *in vivo* (Wong, Cox, et Chrivia 2007). Ce complexe a pris le nom de sa principale sous-unité, SRCAP (ou la protéine orthologue dans les autres espèces).

Certaines protéines du complexe SRCAP sont également des constituants d'un autre complexe, qui présente une activité histone-acétyltransférase dont SRCAP est dépourvu : le complexe EP400 (humain), Eaf1 (levure) ou Domino B (Drosophile).

Chez l'ancêtre commun aux vertébrés, une duplication du gène ancestral s'est produite, aboutissant, chez les vertébrés actuels, d'une part à *SRCAP*, d'autre part à *EP400* qui code une protéine possédant, dans sa partie C-terminale, un domaine supplémentaire, SANT, impliqué dans l'activité histone-acétyltransférase. Des études phylogénétiques suggèrent que ce domaine était présent chez l'ancêtre commun aux eucaryotes et aurait ensuite été perdu plusieurs fois de façon indépendante, notamment chez les vertébrés dans la copie qui a évolué en *SRCAP*, et chez la levure.

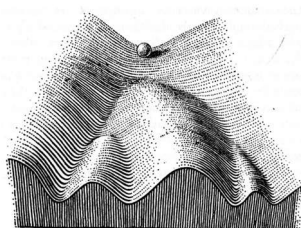
Chez plusieurs espèces d'invertébrés, l'unique copie du gène orthologue de *SRCAP* peut générer deux variants d'épissage à l'origine de deux protéines différant par leur extrémité C-terminale, l'une possédant un domaine SANT et une activité histone-acétyltransférase et l'autre pas.

Après avoir rappelé quelques notions générales d'épigénétique, nous aborderons de façon plus détaillée les histones, en particulier le variant H2A.Z, puis les épisignatures.

2. Epigénétique, histones, épisignatures

a) Epigénétique – Définitions

C'est en 1942, soit près de dix ans avant la découverte de la nature du support de l'information génétique, que Conrad Waddington a proposé le terme "*epigenetics*" pour désigner de façon conceptuelle les interactions entre les gènes et leurs produits au cours du développement d'un organisme, aboutissant à l'établissement du phénotype. Il a illustré cette notion par un paysage épigénétique (Figure 6), dont chaque chemin figure une histoire développementale possible pour une partie du zygote, représenté par la bille :



Part of an Epigenetic Landscape. The path followed by the ball, as it rolls down towards the spectator, corresponds to the developmental history of a particular part of the egg. There is first an alternative, towards the right or the left. Along the former path, a second alternative is offered; along the path to the left, the main channel continues leftwards, but there is an alternative path which, however, can only be reached over a threshold.

Figure 6 : Le paysage épigénétique proposé par C. H. Waddington

Dans *Organisers & genes*; Cambridge: Cambridge University Press (Waddington 1940)

Ce paysage a été repris et adapté dans de nombreux travaux récents sur l'épigénétique pour illustrer en particulier la détermination et la différenciation de types cellulaires variés.

Les définitions de l'épigénétique sont diverses et ont beaucoup évolué, précisées par l'avancée considérable des connaissances dans ce domaine au cours des dernières décennies. Ce champ de recherche extrêmement vaste constitue probablement l'une des plus grandes promesses mais aussi l'un des plus grands défis de l'ère post-génomique.

Ray-Gallet et collaborateurs proposent de définir l'épigénétique moderne comme "des paramètres, héréditaires au cours des divisions cellulaires, qui contribuent à la relation d'états fonctionnels au sein d'une cellule sans affecter directement la séquence d'ADN" (Ray-Gallet et al. 2005).

Les principaux processus moléculaires connus pour faire partie de ces paramètres sont la méthylation de l'ADN, les modifications des protéines histones et la régulation par les ARN non codants.

Les marques épigénétiques qui en résultent constituent un mode de régulation fin, complexe et dynamique déterminant à chaque instant, dans chaque cellule, un profil particulier d'accessibilité du génome à la machinerie transcriptionnelle. Des dysfonctionnements des processus épigénétiques, causés par une variation pathogène de la séquence codante et aboutissant à une altération de ces marques, sont à l'origine de nombreuses maladies, parmi lesquelles les chromatinopathies, dont le syndrome de Floating-Harbor.

b) Méthylation de l'ADN

La méthylation de l'ADN, la plus ancienne marque épigénétique connue et la plus étudiée, consiste en l'ajout d'un groupement méthyle (CH₃) sur le 5^{ème} carbone des résidus cytosine, principalement lorsqu'ils sont suivis d'une guanine (dinucléotides C-phosphate-G = CpG). Cette marque, déposée par des enzymes appelées DNA-méthyltransférases (DNMT), est schématiquement associée à une répression de la transcription.

Une partie des dinucléotides CpG, qui sont sous-représentés dans le génome par rapport à ce qui serait statistiquement attendu en cas de répartition aléatoire, est regroupée en îlots CpG, correspondant à des régions promotrices de gènes, enrichies en résidus non méthylés favorisant la transcription des gènes correspondants (Schenkel et al. 2016).

La technique la plus classique d'analyse du statut méthylé ou non méthylé d'un locus donné est la PCR après traitement au bisulfite ; celui-ci entraîne une désamination des cytosines non méthylées en uracile, beaucoup plus rapide que celle des cytosines méthylées, transformant ainsi une différence épigénétique en différence génétique. D'autres méthodes comme la digestion par endonucléase ou l'enrichissement par affinité, qui repose sur l'utilisation d'anticorps spécifiques des cytosines méthylées ou de protéines ayant une affinité particulière pour l'ADN méthylé, sont également utilisées. Toutes ces approches ont pu être développées pour une étude à l'échelle du génome entier, soit par des techniques de puces, soit par séquençage, ouvrant ainsi la voie à l'étude des signatures épigénétiques des maladies génétiques (Laird 2010).

c) Histones canoniques et variants

Les histones constituent l'une des familles protéiques les plus conservées chez les eucaryotes. Ces petites protéines basiques s'associent en octamères autour desquels s'enroule l'ADN, formant les nucléosomes, unités de base de la chromatine qui confèrent aux nucléofilaments ainsi obtenus leur aspect microscopique classique décrit comme "en collier de perles" (Figure 7).

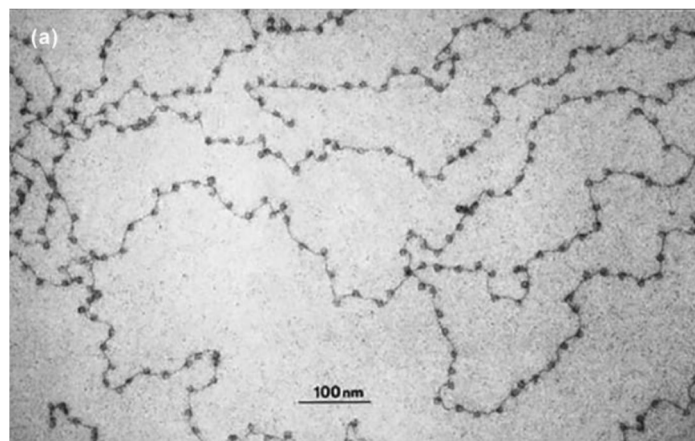


Figure 7 : Structure en collier de perles des nucléofilaments chromatinien
Photographie en microscopie électronique prise par Donald & Ada Olins (Mattick et Amaral 2022)

Chaque nucléosome est composé de deux exemplaires de chacune des histones dites canoniques, H2A, H2B, H3, H4, incorporées à la chromatine pendant la réplication. Les histones de la famille H1 sont des histones "*linker*", liées à l'ADN non enroulé autour des nucléosomes mais situé entre eux. Les histones sont la cible de modifications post-traductionnelles de types divers, principalement l'acétylation, la méthylation, la phosphorylation et l'ubiquitination qui, en modulant la structure de la chromatine, régulent des processus cellulaires fondamentaux, en particulier la transcription. On parle souvent de "code histone" pour désigner cette combinaison de marques épigénétiques variées qui résulte en une régulation subtile et dynamique.

Des variants d'histone, incorporés aux nucléosomes de façon indépendante de la réplication par des protéines chaperones spécifiques ou par des complexes de remodelage de la chromatine, peuvent se substituer aux histones canoniques et conférer à la chromatine des propriétés particulières en des *loci* donnés, par exemple, la fonction de kinétochore assurée par le variant de l'histone H3 CENP-A au niveau des centromères (Krogan et al. 2003) (Park et al. 2024).

d) *Variant H2A.Z*

Nous nous intéresserons particulièrement à ce variant de l'histone H2A, découvert en 1980 et qui fait l'objet, depuis le milieu des années 2000, d'une abondante littérature (Figure 2).

Il s'agit d'un constituant universel de la chromatine, présent dans tout le génome, très conservé chez les eucaryotes (90% d'identité de séquence) mais identique à seulement 60 % à la séquence en acides aminés de l'histone canonique H2A, ce qui laisse supposer des fonctions bien distinctes. Chez les vertébrés, son niveau d'expression est estimé à 5 % de la quantité de protéine H2A totale. Il est incorporé aux nucléosomes en remplacement de H2A par les complexes de remodelage ATP-dépendants SRCAP et P400, et retiré par les complexes ANP32E et INO80 (Colino-Sanguino, Clark, et Valdes-Mora 2022) (Herchenröther et al. 2023).

H2A.Z est une protéine pléiotrope qui, entre autres, marque l'extrémité 5' des gènes, qu'ils soient exprimés ou réprimés (Raisner et al. 2005), facilite l'activation des origines de réplication précoces (Long et al. 2020), est nécessaire au recrutement de l'ARN polymérase II, joue un rôle de rhéostat moléculaire pour le contrôle transcriptionnel (Subramanian, Fields, et Boyer 2015) et de régulateur majeur dans la transition épithélio-mésenchymateuse (Domaschitz et al. 2017).

Ses fonctions diverses, et parfois contradictoires en apparence, étonnent la communauté scientifique et lui ont valu d'être qualifié par certains auteurs de variant énigmatique, appartenant à un "réseau social" constitué de partenaires d'interactions impliqués dans une grande variété de fonctions biologiques (Figure 9) (Kreienbaum, Paasche, et Hake 2022) (Herchenröther et al. 2023).

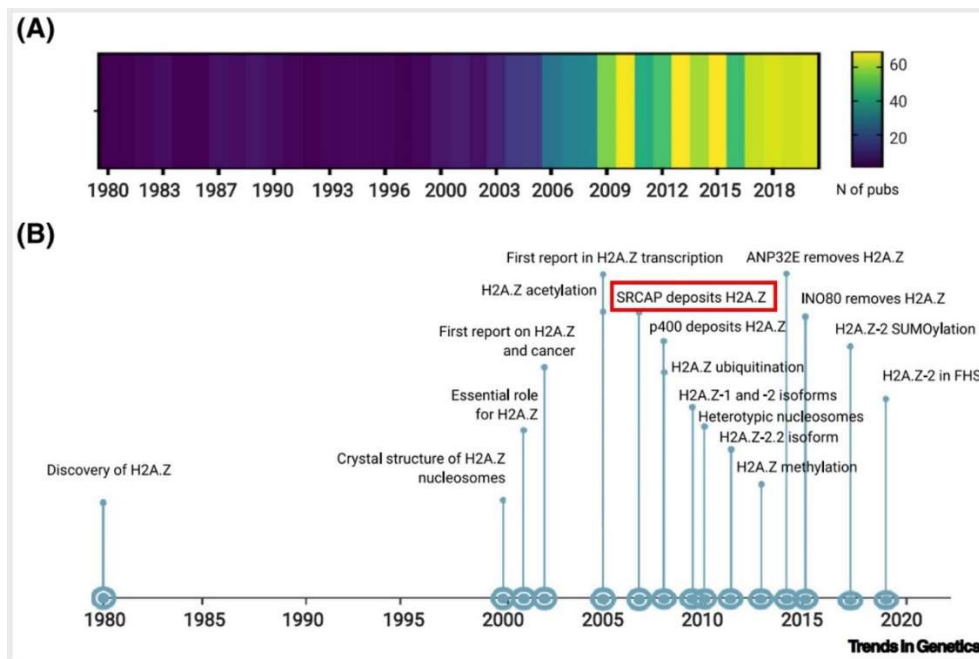


Figure 8 : Chronologie de l'évolution des connaissances concernant H2A.Z

(A) Heatmap représentant le nombre de publications annuelles obtenues par la recherche "H2A.Z" dans PubMed. (B) Frise chronologique indiquant les progrès majeurs dans la compréhension de la fonction de H2A.Z chez les mammifères
Adapté de (Colino-Sanguino, Clark, et Valdes-Mora 2022)

Il existe deux isoformes de ce variant d'histone, H2A.Z.1 et H2A.Z.2, codées par deux gènes distincts, différant l'une de l'autre de 3 acides aminés, présentant des fonctions distinctes, et dont l'incorporation par SRCAP est quantitativement différente (Kreienbaum, Paasche, et Hake 2022). De nombreuses expériences, en particulier de déplétion en l'une ou l'autre des isoformes, ou les deux, sont menées dans divers types cellulaires et organismes, pour tenter de préciser les rôles complexes de ces protéines et les mécanismes physiopathologiques à l'œuvre dans le syndrome de Floating-Harbor.

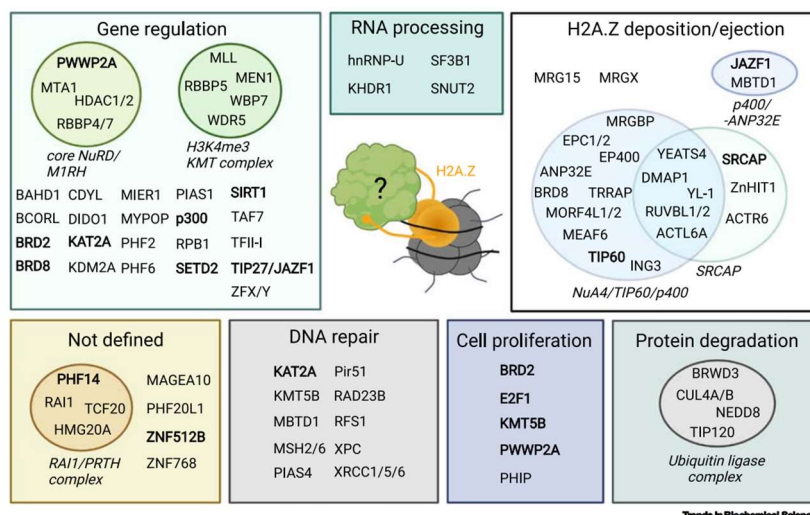


Figure 9 : Partenaires d'interaction de l'histone H2A.Z et leurs fonctions

Protéines identifiées comme associées à H2A.Z chez les mammifères, regroupées par grandes fonctions. Les complexes connus sont indiqués par des cercles. (Kreienbaum, Paasche, et Hake 2022)

e) *Episignatures*

Le rôle que jouent de nombreux gènes impliqués en pathologie humaine dans la régulation de l'expression génique, *via* les mécanismes épigénétiques que nous avons abordés, a permis d'imaginer que les dysfonctionnements de ces gènes pouvaient conduire à une dérégulation épigénétique globale du génome, en particulier de la méthylation de l'ADN, selon un profil reproductible et identifiable pour une maladie donnée dont il constituerait la signature épigénétique, ou épisignature. Ce champ de recherche s'est considérablement développé au cours des dix dernières années, en particulier dans le domaine des troubles du neurodéveloppement, donnant lieu à la publication, par quelques équipes de recherche, de plus de 50 épisignatures, dont une pour le syndrome de Floating-Harbor (Aref-Eshghi et al. 2020). Les principaux bénéfices attendus aujourd'hui de l'identification de ces épisignatures sont une aide à l'interprétation de variants de signification incertaine (VSI) ou la confirmation épigénétique d'une suspicion clinique, en l'absence de variant génétique pathogène identifié.

L'étude des épisignatures repose sur une approche par puces permettant l'analyse de la méthylation pangénomique et l'identification d'un ensemble de sondes (correspondant à des paires CpG) différemment méthylées entre les patients et les témoins.

La nécessité d'une évaluation des signatures existantes, en termes de robustesse, de reproductibilité et de sensibilité, sur des jeux de données indépendants, a conduit à la publication d'un travail de collaboration d'équipes françaises, mené par l'Unité Inserm U1245 *Cancer and Brain Genomics* dirigée par le Professeur Nicolas à l'Université de Rouen et portant sur 16 épisignatures associées à 10 gènes impliqués dans les troubles du neurodéveloppement (Husson et al. 2024).

L'évaluation de l'épisignature associée au syndrome de Floating-Harbor est en cours ; nous en présenterons les premiers résultats après la description de notre cohorte, dont certains patients sont inclus dans cette étude d'épisignatures.

3. Variants pathogènes de *SRCAP* et phénotypes associés

a) *Variants identifiés dans le syndrome de Floating-Harbor*

En 2012, Hood et collaborateurs ont identifié la base moléculaire du syndrome de Floating-Harbor comme étant des variants tronquants, à l'état hétérozygote, situés dans l'exon 34 du gène, chez 13 patients dont le patient numéro 14 de notre cohorte (Hood et al. 2012).

Le regroupement de ces variants en *cluster*, avec des variants récurrents, a conduit les auteurs à proposer un mécanisme physiopathologique d'effet dominant négatif lié à la perte d'un ou plusieurs domaines critiques de la protéine, notamment les motifs *AT-hooks*.

Cette hypothèse concordait avec les observations faites chez la levure selon lesquelles la fonction d'activation transcriptionnelle de *SRCAP* était principalement liée à un fragment C-terminal de 655 résidus, abolie pour les protéines mutées tronquées par des variations équivalentes à celle

identifiées ultérieurement dans le syndrome de Floating-Harbor, et le domaine CBP de SRCAP, lorsqu'il était seul, inhibait l'activation transcriptionnelle médiée par la protéine CREB par un mécanisme dominant-négatif (Monroy et al. 2003).

Cette première publication identifiait déjà deux variations récurrentes : p.Arg2444* (6 patients sur 13) et p.Arg2435* (4 patients sur 13), qui sont les variations majoritaires responsables du syndrome, et trois variations présentes chez un seul patient chacune (privées).

Depuis, de nombreux autres variants ont été identifiés comme responsables du syndrome de Floating-Harbor ; nous en avons dénombré 33 différents au niveau nucléotidique, aboutissant à 32 variants distincts au niveau protéique, tous tronquants, ainsi qu'un probable variant protéique supplémentaire (p.Gln2622*) pour lequel le variant nucléotidique n'est pas précisé. Tous ces variants, représentés sur la figure 10, sont situés dans l'exon 34, à l'exception de deux d'entre eux qui se trouvent dans l'exon 33, chacun chez un seul patient : c.7000C>T ,p.Gln2334* et c.6985C>T,p. p.Arg2329*, le plus proximal.

Une occurrence de la variation p.Arg2444* est présente dans deCAF (DeCODE Allele Frequency) et dans GnomAD.V4, en exome, où elle est considérée comme pathogène. Aucune des autres variations n'est retrouvée dans ces bases de données. La visualisation du gène dans GnomAD montre une bonne couverture et un regroupement de variants pathogènes au début de l'exon 34 (Figure 11). SRCAP a une pLI (*probability of Loss Intolerance*) de 1 et une pLOEUF (*probability of Loss-Of-Function intolerance upper bound fraction*) de 0,22, indiquant une intolérance à la perte de fonction.

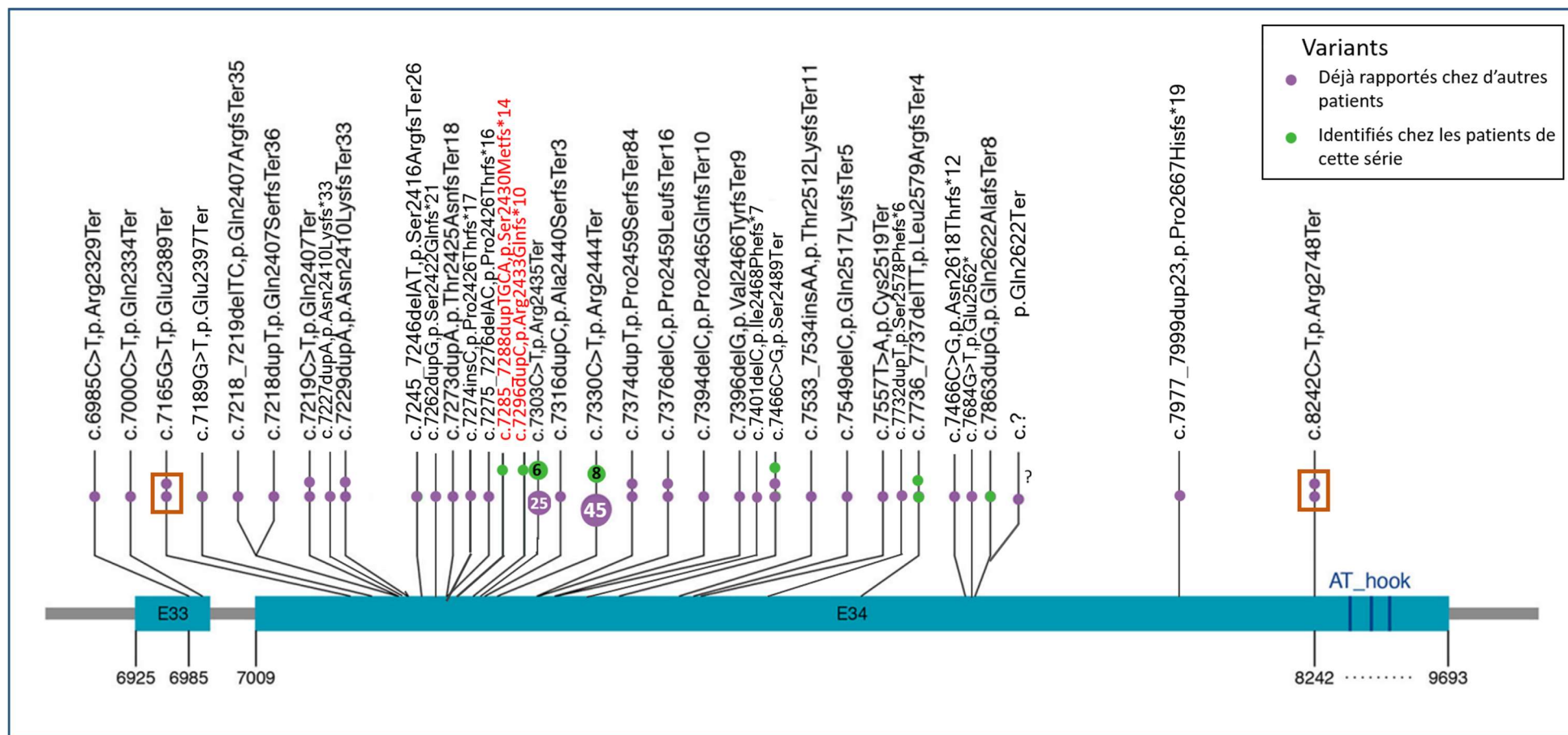


Figure 10 : Variants pathogènes de SRCAP rapportés dans le syndrome de Floating-Harbor Adapté de (Zhang et al. 2019)

Les variants écrits en rouge n'ont jamais été rapportés. Les points violets correspondent aux variants déjà rapportés dans la littérature, chez d'autres patients que ceux de notre série ; les points verts sont ceux identifiés chez nos patients (pour les deux variations majoritaires, c'est le nombre de nouveaux patients qui est indiqué, trois patients de notre série porteur de ces variants étant déjà publiés). Les points encadrés en rouge orangé indiquent des cas familiaux.

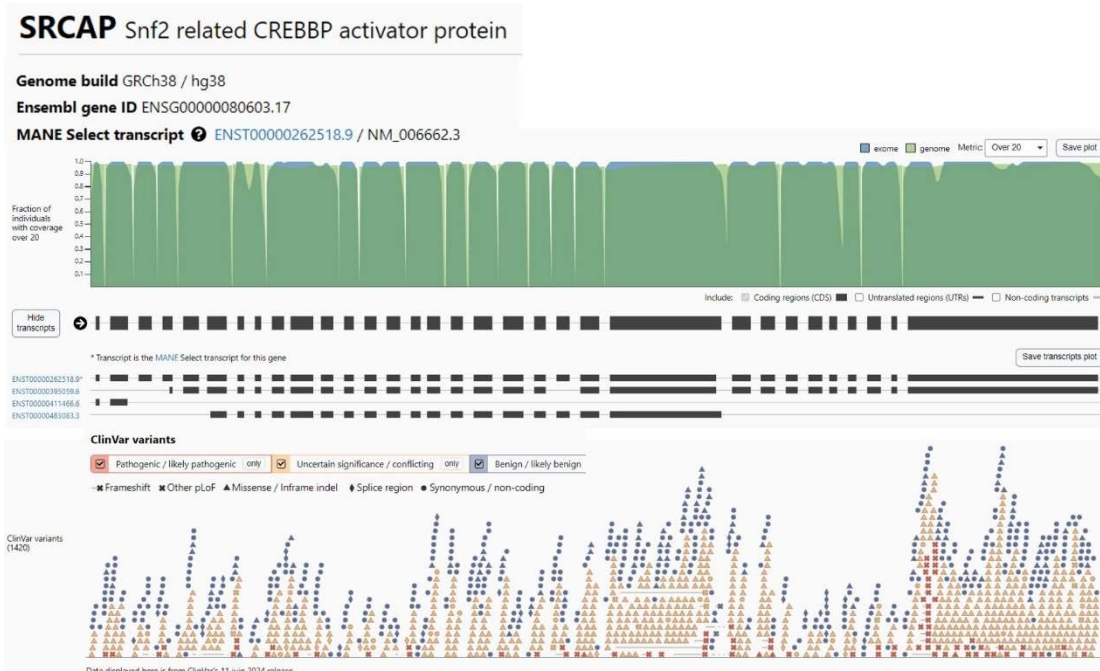


Figure 11 : Visualisation de la structure de *SRCAP* et des variants identifiés dans GnomAD V4.1.0

La localisation de ces variants incite à évoquer comme mécanisme physiopathologique un échappement au NMD (*Nonsense Mediated Decay*). Le NMD est un processus cellulaire eucaryote conservé au cours de l'évolution qui permet, en particulier, l'identification et la dégradation des ARNm contenant des codons stop prématurés (*Premature Termination Codons* ou PTCs). Chez les mammifères, le principal mécanisme permettant la distinction entre PTCs et codons stop normaux est probablement le dépôt, par la machinerie d'épissage, de complexes de jonction exoniques (EJC) sur l'ARN messager, près des sites d'épissage.

Au cours de la traduction, ces complexes de jonction sont ôtés par la machinerie d'élongation au fur et à mesure de sa progression le long de l'ARNm, jusqu'au codon stop. Celui-ci, normalement situé dans le dernier exon d'un gène, ne doit donc pas être suivi d'un complexe de jonction. La présence d'un tel complexe en aval du codon stop indique qu'il s'agit d'un codon stop prématuré et déclenche le NMD. Ce mécanisme ne peut toutefois fonctionner que jusqu'au dernier complexe de jonction, donc jusqu'à l'avant-dernier exon, ce qui implique que les codons stop prématurés survenant dans le dernier exon ne sont pas identifiés et que les ARNm correspondants échappent à la dégradation par le NMD. Une petite région de 50 à 55 nucléotides à la fin de l'avant-dernier exon est également prédite pour échapper au NMD (Supek, Lehner, et Lindeboom 2021).

Tandis que des variants soumis au NMD sont plutôt susceptibles d'avoir des conséquences liées à une haplo-insuffisance, on suppose que les effets de variants échappant au NMD, qui conduisent à la synthèse d'une protéine tronquée, sont médiés par un mécanisme dominant-négatif. Dans le cas du syndrome de Floating-Harbor, cette hypothèse est corroborée par le fait qu'aucun cas de FHS lié à une délétion du gène n'ait été décrit (Nowaczyk et al., 2022). Gerundino et collaborateurs rapportent une

patiente présentant une délétion de la région 16p11.2 incluant *SRCAP* et, cliniquement, un retard global de développement, une microcéphalie, des troubles du comportement, une taille à – 2DS et un retard d'âge osseux. Malgré certains éléments phénotypiques compatibles, ils ne considèrent pas sa présentation suffisamment spécifique pour conclure à un syndrome de Floating-Harbor (Gerundino et al. 2014).

On note que *SRCAP* n'est pas situé dans la région impliquée dans les CNV 16p11.2 récurrents mais en position plus proximale, à environ 500 kb (Leone et al., 2024).

b) Autres variants pathogènes et autres phénotypes

En 2021, Rots et collaborateurs ont publié une série de 33 patients porteurs de variants tronquants situés en dehors de la région critique connue du syndrome de Floating-Harbor, qu'ils ont séparés en deux groupes : patients porteurs de variants distaux ou proximaux, selon leur localisation par rapport à la région du FHS. Ces patients avaient consulté pour un trouble du neurodéveloppement (TND) ou des troubles musculo-squelettiques ; aucun d'entre eux n'avait reçu le diagnostic clinique de syndrome de Floating-Harbor. Ils présentaient le plus souvent une déficience intellectuelle ou une efficacité cognitive limite, associée à une hypotonie et à des troubles du comportement, à une morphologie faciale variable et non évocatrice de FHS (Figure 12), sans retard de langage et sans retard de croissance ni d'âge osseux (Rots et al. 2021).



Figure 12 : Photographies de patients porteurs de variants de *SRCAP* proximaux ou distaux

(Rots et al. 2021)

Les auteurs ont étudié la méthylation globale chez ces patients et l'ont comparée à l'épissignature du syndrome de Floating-Harbor. Ils ont mis en évidence chez la plupart de ces patients (ceux porteurs d'un variant proximal et certains porteurs d'un variant distal) un profil de méthylation distinct, d'une part, de celui des témoins, d'autre part, de celui des patients présentant un syndrome de Floating-Harbor (Figure 13).

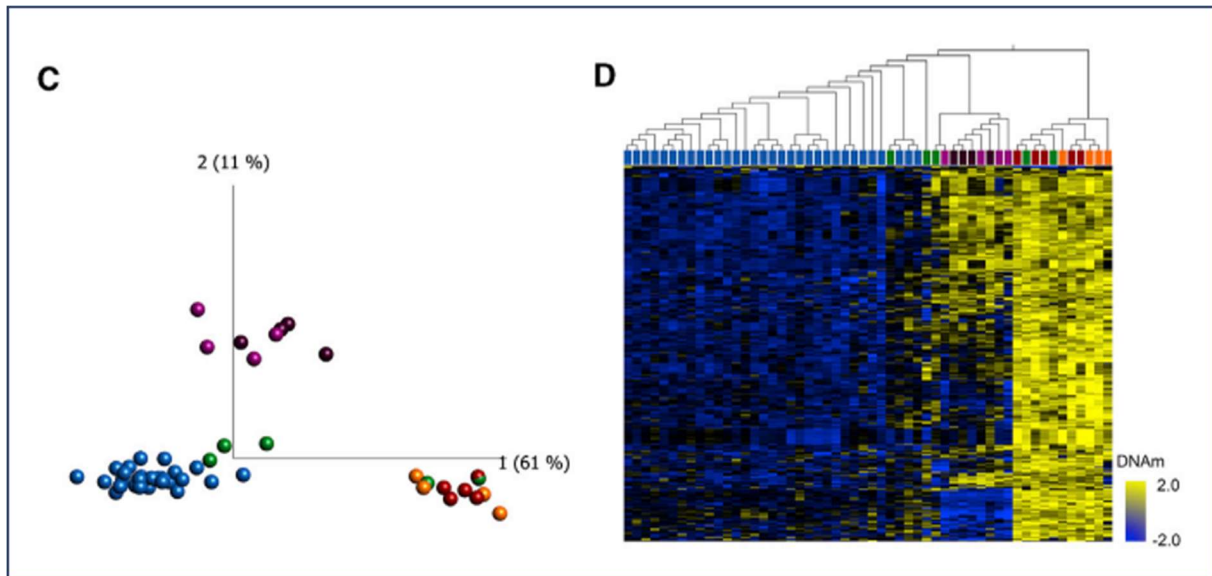


Figure 13 : Signature épigénétique associée aux variants proximaux SRCAP

(C) Analyse en composante principale et (D) *Heatmap* montrant les profils de méthylation distincts des sujets porteurs d'un variant proximal de SRCAP (orange et rouge), de ceux présentant un syndrome de Floating-Harbor (violet) et des témoins (bleu). Certains sujets porteurs de variants distaux (vert) sont regroupés avec les proximaux, d'autres sont plus proches des témoins. Profil établi en utilisant les valeurs de méthylation de l'ADN (DNAm) de 347 sites CpG sites de la signature SRCAP proximale. Le gradient de couleur de la heatmap indique la valeur normalisée de DNAm, de -2 (bleu) à $+2$ (jaune).

II. Revue de la littérature

A. Identification des publications d'intérêt- Méthodologie

Le syndrome de Floating-Harbor ayant été nommé ainsi dès la description du deuxième cas et n'ayant pas d'autre dénomination officielle, le choix des mots-clés pour la recherche des publications s'y rapportant n'a pas présenté de difficulté particulière. Cette recherche a été réalisée en priorité dans la base de données MEDLINE *via* PubMed, par les requêtes "*Floating-Harbor*" et "*SRCAP*". La méthodologie est présentée sur la figure 14.

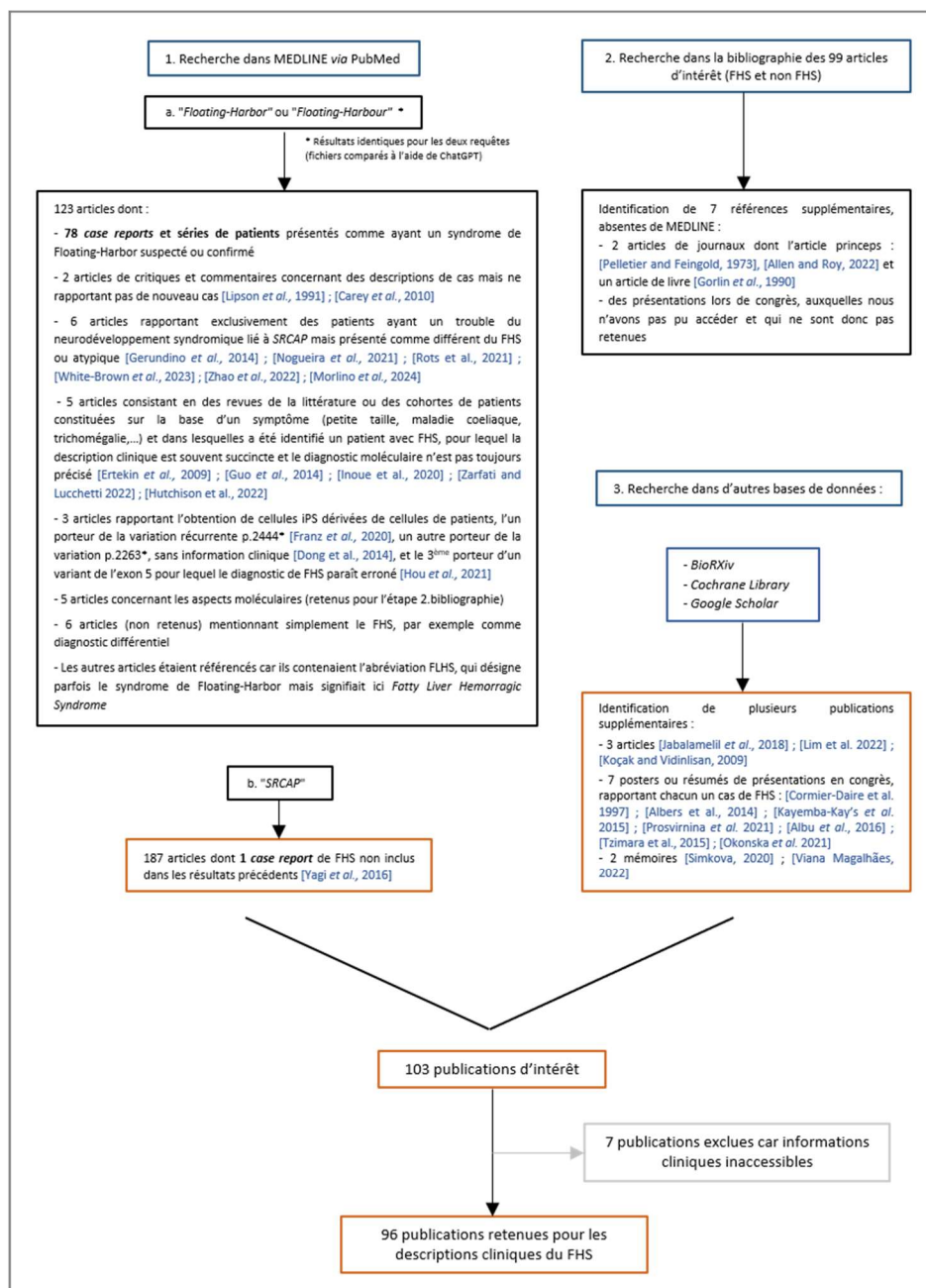


Figure 14 : Méthodologie pour l'identification des publications d'intérêt concernant les cas rapportés de syndrome de Floating-Harbor

Afin de prendre également en compte des publications qui n'auraient pas été référencées dans PubMed, comme c'était le cas en particulier pour l'article princeps (Pelletier et Feingold 1973), nous avons ensuite examiné en détail la bibliographie de chacun des articles d'intérêt auxquels nous avons pu accéder puis nous avons interrogé, avec les mêmes mots-clefs que précédemment, les bases de données BioRxiv, Cochrane Library et Google Scholar, ce qui nous a permis d'identifier d'assez nombreuses références supplémentaires, incluant un mémoire de Master en ORL rédigé en portugais sur l'évaluation phoniatrice et intellectuelle des patients porteurs de FHS, dont nous avons traduit des passages et figures à l'aide de ChatGPT, ainsi que plusieurs *case reports* sous forme de posters, dont l'un portait sur un patient de notre série, ce que nous ignorions (Kayemba-Kay's *et al.*, 2015). D'autres publications, le plus souvent écrites dans une langue autre que l'anglais ou le français et non accessibles, étaient également citées. Nous n'en avons pas tenu compte dans cette revue.

A l'issue de cette recherche, nous avons donc retenu 103 publications (articles scientifiques, mémoires, posters). Nous avons eu accès à la plupart d'entre elles mais quelques-unes sont restées inaccessibles; nous n'avons pris en compte que celles pour lesquelles nous avons pu trouver des informations cliniques et éventuellement des photographies rapportées par d'autres auteurs (Pelletier et Feingold 1973) (Leisti, Hollister, et Rimoin 1975) (Zabransky 1985).

B. Principales séries de cas

Les principales séries de cas (confirmés ou non), auxquelles nous ferons souvent référence dans ce travail, sont les suivantes :

- Robinson *et al.*, 1988 : série de 6 patients, constituée des deux premiers cas décrits et de quatre filles (Robinson *et al.* 1988).
- Patton *et al.*, 1991 : description de 7 patients, dont la première a suscité des commentaires d'autres auteurs qui remettaient en question le diagnostic et évoquaient un syndrome de Shprintzen (vélocardiofacial), ou microdélétion 22q11.2 (Lipson 1991); celle-ci a, depuis, été recherchée et infirmée (S. Ala-Mello et Peippo 1996).
- White *et al.*, 2010 : description de 12 patients dont l'une était déjà rapportée par Robinson et collaborateurs, et dont trois autres ont ensuite reçu une confirmation diagnostique dans l'étude identifiant *SRCAP* comme gène causal (incluant le patient n°14 de notre série) (White *et al.* 2010) ; d'autres cas de cette série ont probablement été confirmés également par une étude ultérieure, sans que nous sachions exactement lesquels.
- Hood *et al.*, 2012 : identification du gène causal dans une série de 13 patients (dont 3 issus de la publication sus-citée), tous porteurs d'un variant tronquant dans le 34^{ème} et dernier exon de *SRCAP*, *de novo* lorsque les prélèvements parentaux étaient disponibles (Hood *et al.* 2012).

- Le Goff *et al.*, 2013 : publication franco-suisse regroupant 9 patients, dont trois pour lesquels le séquençage du gène *SRCAP* n'a pas permis d'identifier de variation pathogène (Le Goff et al. 2013). L'un de ces trois patients a, depuis, reçu un diagnostic de rasopathie rare. Sur les 6 cas confirmés, 4 sont français et repris dans notre série.
- Nikkel *et al.*, 2013 : il s'agit de la plus grande série publiée, constituée de 52 patients (dont les 13 du travail de Hood et collaborateurs) ayant tous un diagnostic de syndrome de Floating-Harbor confirmé par la mise en évidence d'un variant tronquant dans l'exon 34 de *SRCAP*. C'est dans cette publication qu'a été confirmé le premier cas, rapporté par Pelletier et Feingold en 1973, par l'identification de la variation récurrente "p.Arg2444*". Cette étude fournit de précieuses informations globales concernant des patients pour lesquels le diagnostic est certain mais pas de descriptions cliniques très détaillées ni de précisions individuelles qui permettraient par exemple de savoir quels signes sont associés chez les patients (Nikkel et al. 2013).
- Seifert *et al.*, 2014 : série de 5 patientes, dont l'une était déjà décrite cliniquement (Wieczorek et al. 2001). Chez une autre de ces patientes (patiente E) a été identifié le premier variant de l'exon 33 impliqué dans le syndrome de Floating-Harbor, qui reste à ce jour le variant le plus proximal décrit en lien avec ce phénotype ; nous y reviendrons dans la description de notre cohorte et dans la discussion (Seifert et al. 2014).
- Homma et al., 2019 : étude brésilienne rapportant 7 nouveaux patients (Homma et al. 2019)
- Zhang et al., 2019 : description de 12 patients chinois et comparaison aux patients décrits dans les populations occidentales (Zhang et al. 2019)
- Nowaczyk, Nikkel et White ont publié dans GeneReviews une revue de la littérature recensant 73 cas confirmés ; il s'agit des 52 patients de l'article de Nikkel *et al.*, 2013, des 6 patients de Le Goff *et al.*, 2013 et de 15 autres patients dont le détail est mentionné (Nowaczyk, Nikkel, et White 2022). Nous nous référons à cet article pour avoir une estimation de la fréquence de certains signes chez les patients.

C. Nombre de patients rapportés

Une publication récente estime à un peu plus d'une centaine le nombre de patients présentant un diagnostic de Floating-Harbor décrits dans la littérature (Turkunova et al. 2022).

Nous avons cherché à préciser ce nombre et à déterminer s'il s'agissait du diagnostic clinique ou moléculaire, dans la mesure où le nombre total de publications semble partagé de façon à peu près équilibrée entre les périodes précédant et suivant l'identification de *SRCAP* comme gène causal par Hood et collaborateurs (Hood et al. 2012).

Dans les descriptions de patients antérieures au travail de Hood, le diagnostic est donc clinique ; cependant, comme nous l'avons précisé, plusieurs cas anciens ont par la suite fait l'objet d'une nouvelle publication (voire de plusieurs), dans laquelle le diagnostic moléculaire a pu être confirmé, ce que nous nous sommes attachés à rechercher. Malheureusement, il n'a pas toujours été possible d'établir la correspondance entre les cas rapportés avant 2012 et les patients ayant un diagnostic confirmé ultérieurement, malgré des échanges avec les Professeurs White et Nikkel à l'origine de ces travaux, dont certaines données ont été perdues. Nous ne pouvons donc pas exclure une erreur de quelques patients, qui seraient comptabilisés à la fois dans les cas confirmés et non confirmés, ou des doublons dans les cas confirmés publiés de façon indépendante par des équipes différentes, même si nous avons essayé de pallier ce problème en nous aidant des informations cliniques et moléculaires.

Nous avons estimé d'une part, le nombre de cas confirmés par analyse moléculaire, d'autre part le nombre de cas pour lesquels nous n'avons pas connaissance d'une confirmation moléculaire mais pour lesquels nous avons considéré le diagnostic de Floating-Harbor comme convaincant. Notre évaluation s'est fondée sur la compatibilité de la description clinique avec le diagnostic (existence d'un retard de développement, en particulier du langage, d'un retard de croissance et, autant que possible, d'un retard d'âge osseux), la présence de photographies montrant une morphologie qui nous paraissait évocatrice, l'existence de signes plus spécifiques tels qu'une pseudarthrose claviculaire ou une ostéochondrite de hanche et les commentaires éventuels d'autres auteurs sur les cas déjà publiés. En l'absence de photographies exploitables (une dizaine de cas), nous n'avons pas retenu le diagnostic de syndrome Floating-Harbor pour ce compte ; nous mentionnerons toutefois certains de ces patients dans la description phénotypique du syndrome.

Les résultats de cette revue sont présentés en Annexe 2. Nous avons détaillé pour chaque publication, dans la mesure du possible, le nombre de patients rapportés, le nombre de nouveaux patients et leur sexe.

Nous estimons à 110 le nombre de patients porteurs d'un syndrome de Floating-Harbor confirmé sur le plan moléculaire rapportés dans la littérature, avec 56 filles et 54 garçons.

Nous en avons retenu au moins 30 autres (24 filles et 6 garçons) comme présentant effectivement un FHS, sur les 69 cas identifiés sans confirmation connue (44 filles et 25 garçons). On retrouve ici, de façon plus ou moins marquée, la prédominance féminine rapportée par certains auteurs avant la possibilité de diagnostic moléculaire (Bastaki et al. 2007). Cela est peut-être simplement lié à la taille des effectifs mais pourrait aussi refléter une plus grande facilité à évoquer ce diagnostic chez les filles, en particulier sur les caractéristiques morphologiques.

D. Cas familiaux

Un premier cas, français, de probable transmission mère-fille, a été publié en 1995 par Lacombe et collaborateurs ; comme pour le deuxième cas, rapporté en 1998, il n'y a jamais eu de diagnostic moléculaire (Lacombe et al. 1995) (Rosen et al. 1998). Deux autres transmissions mère-fille ont, elles, été confirmées (Arpin et al. 2012) (White et al. 2010) (Nikkel et al. 2013) (Figure 15).

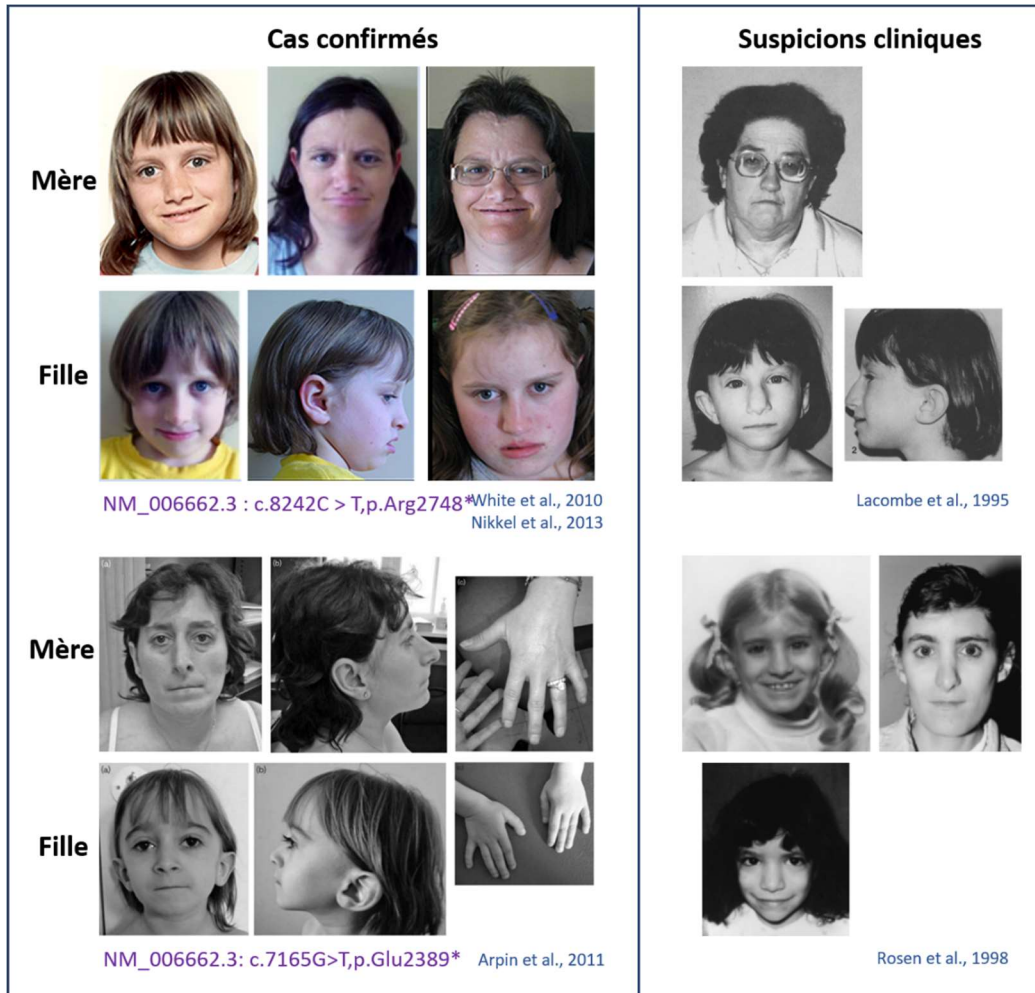


Figure 15 : Cas de transmission de FHS rapportés dans la littérature

(Dans l'article de Rosen et al., 1998, il est précisé que la photographie de la mère a été prise après des interventions de chirurgie esthétique)

Deux suspicions de syndrome de Floating-Harbor touchant des fratries dont les parents étaient asymptomatiques ont été rapportées, faisant évoquer, à l'époque, une transmission autosomique récessive (Fryns et al. 1996) ; (Ioan et Fryns 2003). Il pourrait s'agir de cas de mosaïcisme germinale qui, à notre connaissance, n'a jamais été prouvé dans le FHS.

E. Description clinique et radiologique du syndrome de Floating-Harbor

1. Croissance staturo-pondérale et endocrinologie

Le retard de croissance est une manifestation précoce et quasi constante du syndrome de Floating-Harbor. Après avoir présenté quelques éléments de physiologie de la croissance, nous définirons le retard de croissance et les indications d'une exploration étiologique.

a) Physiologie de la croissance

(1) Axe GH-IGF-1

La croissance est le résultat d'une régulation complexe faisant intervenir de nombreux facteurs, génétiques et non génétiques (nutritionnels, hormonaux, psycho-affectifs...).

A tout âge, l'hormone de croissance, ou GH pour *Growth Hormone*, et l'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*) sont des déterminants majeurs de la croissance.

La GH, codée par le gène *GH1*, est sécrétée de façon pulsatile par l'anté-hypophyse sous l'influence de facteurs neurologiques, métaboliques et endocriniens. Les principaux stimuli favorisant sa sécrétion sont la GHRH (*GH-Releasing Hormone*), sécrétée par l'hypothalamus, la ghréline, hormone orexigène et adipogène d'origine gastrique, les stéroïdes sexuels et les hormones thyroïdiennes. Les principaux inhibiteurs de sa sécrétion sont la somatostatine, l'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*) et les glucocorticoïdes (Figure 16).

La liaison de la GH à son récepteur spécifique, GHR (*Growth Hormone Receptor*), exprimé par les organes et tissus cibles tels que le foie, le cartilage de croissance ou le muscle, permet la dimérisation de ce récepteur transmembranaire suivie de la transduction du signal et de l'activation des grandes voies de signalisation JAK/STAT, Ras et PI3K, entraînant la synthèse d'IGF-1, et d'IGF-2 pendant la vie foetale, qui stimulent la croissance *via* des mécanismes endocrines, paracrines et autocrines (Mastromauro, Giannini, et Chiarelli 2023).

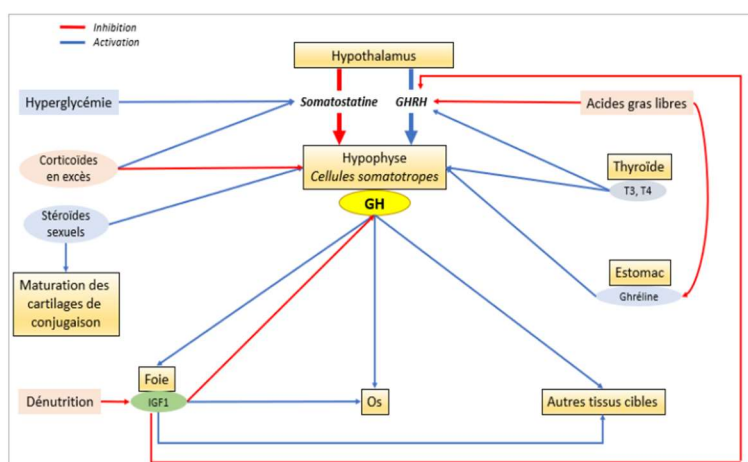


Figure 16 : Régulation de l'axe somatotrope

(Hilmi Merzouk 2020)

Un dysfonctionnement de l'axe GH-IGF-1, et en particulier un déficit en GH, doit être recherché dans le bilan étiologique d'un retard de croissance.

(2) Phases de la croissance

On distingue quatre phases de croissance staturale, représentées sur la figure ci-dessous :

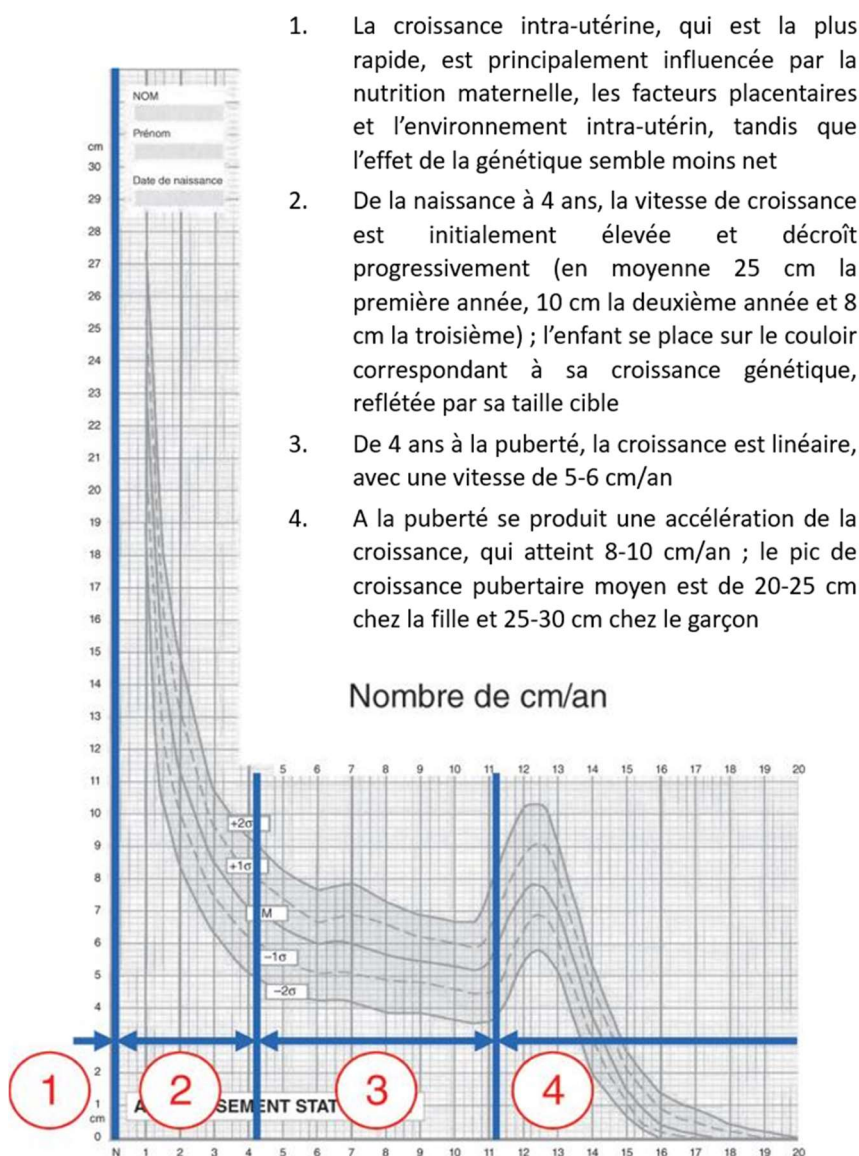


Figure 17 : Phases de la croissance staturale

Adapté de www.pedia-univ.fr (Collège National des Pédiatres Universitaires)

b) Suivi de la croissance pré- et post-natale

Le suivi de la croissance foetale puis de la croissance staturale-pondérale de l'enfant occupe une place de premier plan dans le suivi médical. Le choix de courbes de croissance adaptées représente un enjeu important car il conditionne la qualité du dépistage des anomalies de la croissance.

En ce qui concerne l'évaluation de la croissance prénatale, le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) considérait en 2022 que la situation en France n'était pas satisfaisante, notamment du fait de l'absence de recommandations pour le choix d'une courbe d'estimation de poids foetal, entraînant une hétérogénéité des pratiques. Le Collège recommande l'utilisation des courbes de l'OMS en période prénatale et des courbes de Fenton en période néonatale,

quel que soit le terme de naissance ; pour les nouveau-nés à terme, les courbes Audipog, dont l'utilisation est facile et répandue en pédiatrie, sont une alternative envisageable (Verspyck et al. 2022).

A partir de l'âge d'un mois, les courbes de référence françaises pour la taille et le poids, qui figurent dans la nouvelle version du carnet de santé, sont les courbes AFPA-SFEDP-CRESS/INSERM⁵, construites en 2016 grâce à une approche de type "big data", et les courbes de référence pour la vitesse de croissance et l'indice de masse corporelle (IMC) sont celles de Sempé (Castets et Reynaud, 2019).

La surveillance de la croissance d'un enfant doit également tenir compte de l'estimation de sa taille finale, ou taille cible (TC), qui correspond à la moyenne de la taille des parents à laquelle on ajoute 6,5 cm pour un garçon et on retranche 6,5 cm pour une fille (formule de Tanner, non valable si les parents ont une différence de taille supérieure à 20 cm) (PAP Pédiatrie).

c) Croissance pathologique :

(1) Définitions

(a) Retard de croissance intra-utérin, PAG, hypotrophie

Il existe des ambiguïtés concernant la définition de certaines anomalies de la croissance, en particulier en période anté-natale.

Il est recommandé de ne plus utiliser le terme d'hypotrophie.

La définition de Petit pour l'Age Gestationnel (PAG, ou SGA pour *Small Gestational Age*) est exclusivement basée sur un seuil de poids par rapport à la population du même âge : un fœtus ou un nouveau-né est PAG si son poids est inférieur au 10^{ème} percentile⁶ ; en période anté-natale, cette donnée est estimée par le périmètre abdominal (PA) et/ou l'estimation du poids fœtal (EPF) et le PAG est alors défini par un PA et/ou une EPF inférieurs au 10^{ème} percentile.

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) correspond à un petit poids pour l'âge gestationnel associé à des arguments en faveur d'un défaut de croissance pathologique. Il est défini par :

- un PA et/ou une EPF inférieurs au 3^{ème} percentile ou à - 2 écarts-types (soit ≈ 2,5 %), ou
- un PA et/ou une EPF inférieurs au 10^{ème} percentile, associés à des anomalies Doppler et/ou à un ralentissement de la croissance fœtale (Verspyck et al. 2022).

⁵ AFPA = Association Française de Pédiatrie Ambulatoire ; SFEDP = Société Française d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique (SFEDP) ; CRESS = Centre de Recherche en Epidémiologie et Statistiques Sorbonne Paris-Cité

⁶ On note qu'une anomalie de la croissance est définie par un paramètre dit, par abus de langage, « inférieur au n^{ème} percentile » lorsqu'il est situé sous la courbe des n %, correspondant en réalité au début du (n+1)^{ème} percentile.

Les PAG comprennent donc les RCIU et les enfants constitutionnellement petits, dont le processus de croissance n'est pas pathologique. Dans le langage courant, il est fréquent que l'on emploie RCIU pour désigner un simple PAG, sans que soient nécessairement associés des éléments en faveur d'une croissance pathologique.

Comme nous le verrons, le RCIU non rattrapé constitue une indication à un traitement par hormone de croissance ; dans cette optique, en endocrinologie pédiatrique, le RCIU est également défini pour une taille de naissance inférieure à -2 DS ou au 3^{ème} percentile, même si le poids est normal pour l'âge gestationnel.

(b) Retard de croissance post-natal

Le retard de croissance, ou petite taille (pour l'âge), est défini par une taille strictement inférieure à -2 déviations standard (DS) ou au 3^{ème} percentile par rapport à la population de même âge et de même sexe. Les causes possibles d'un retard de croissance sont nombreuses. Selon la Société Française de Pédiatrie (SFP) et la Société Française d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatriques (SFEDP), l'exploration étiologique du retard statural est justifiée en présence de l'un des critères suivants :

- taille $< -2,5$ DS pour l'âge et le sexe
- taille < -2 DS et une vitesse de croissance (VC) diminuée ($VC < -1$ DS ou perte de 0,5 DS en 1 an)
- taille $< -1,5$ DS par rapport à la taille cible familiale
- taille normale avec $VC < -2$ DS sur 1 an

Ainsi, outre la valeur absolue de la taille d'un enfant à un moment donné, il est indispensable de connaître la cinétique de sa croissance afin de repérer d'éventuels signes d'alerte, l'objectif étant principalement de pouvoir identifier une éventuelle cause traitable, en particulier un déficit hormonal.

Lorsque l'ensemble du bilan étiologique réalisé est normal, le diagnostic retenu est celui de petite taille idiopathique ; il s'agit d'un diagnostic d'élimination.

(2) Croissance staturo-pondérale des patients

(a) Croissance pré-natale

Si le retard de croissance intra-utérin est le principal signe d'appel échographique rapporté pour les patients atteints de syndrome de Floating-Harbor, il est loin d'être constant. Garcia et collaborateurs rapportent que 50 % des patients ont un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile (García et al. 2012), ce qui est corroboré par la figure suivante, issue de l'étude de Nikkel et collaborateurs, regroupant 52 patients :

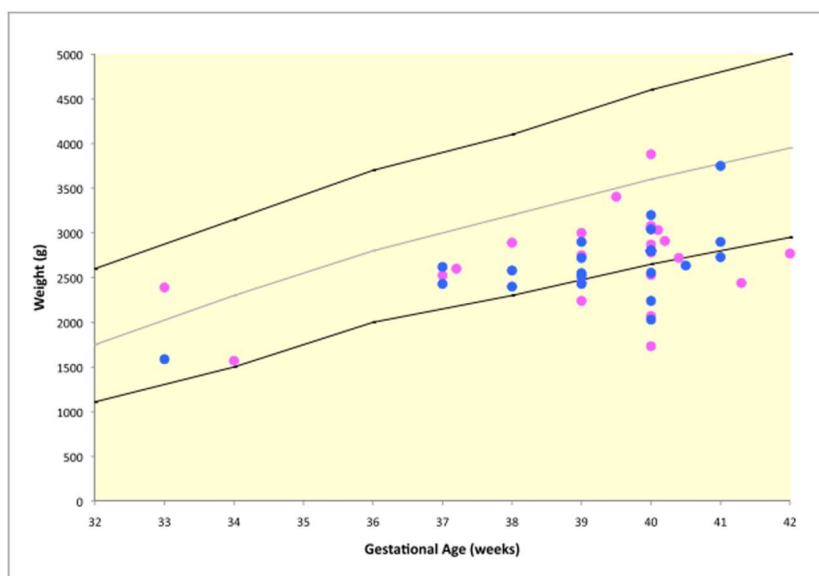


Figure 18 : Poids de naissance de patients avec FHS (Nikkel et al. 2013)

Garçons : points bleus, filles : points roses. Les intervalles de confiance 5 – 95 % sont indiqués.

Une majorité de patients présente donc un petit poids de naissance (entre – 3 DS et la moyenne) ; le périmètre crânien de naissance est en général normal (compris entre – 2DS et la moyenne) (Nowaczyk, Nikkel, et White 2022).

La taille de naissance est moins souvent précisée que le poids ; elle est parfois dite normale dans le syndrome (Son et al. 2020) mais semble décalée par rapport à la population générale, sans franche restriction. Homma et collaborateurs rapportent la taille cible et l'écart à la moyenne pour la taille et le poids de naissance de 7 patients, sélectionnés sur un critère de PAG pour une étude concernant l'effet de l'hormone de croissance (Table 1). Sur ce petit échantillon, la taille de naissance est plus affectée que le poids.

Patient No.	1	2	3	4	5	6	7
SRCAP mutation	c.7330C>T; p.Arg2444*	c.7227dupA; p.Ala2409fs	c.7303C>T; p.Arg2435*	c.7262dupG; p.Arg2421fs	c.7684G>T; p.Glu2562*	c.7330C>T; p.Arg2444*	c.7330C>T; p.Arg2444*
Diagnosis	clinical	clinical	clinical	clinical	clinical	after WES	after WES
Sex	M	M	F	M	M	M	F
Gestational age, weeks	38.3	32	39	39.6	39.2	39	39.2
Birth weight SDS	-1.6	-2.2	-0.6	-2.7	-1.2	-1.4	-2.6
Birth length SDS	-2.2	-0.2	-2.2	-3.2	-3.6	-2.5	NA
Birth HC SDS							
Target height SDS	0.4	NA	-0.6	-1.9	0.3	-1.0	-1.8

Table 1 : Paramètres de naissance et taille cible de patients avec FHS (Homma et al. 2019)

Même en l'absence de RCIU, la diminution rapide de la vitesse de croissance staturale et pondérale chez les enfants porteurs de FHS conduit à un retard de croissance post-natal qui est l'un des principaux motifs de consultation chez ces patients, le retard de développement n'étant pas toujours notable, selon l'âge.

(b) Croissance post-natale

Un retard de la croissance staturale est présent chez 95 patients sur 110, au minimum (86%). Dans les descriptions cliniques de la littérature, il est fréquent que les paramètres de croissance ne soient pas exprimés en valeurs absolues mais uniquement en valeurs relatives (DS), par rapport à une population du même âge, et rare que soient mentionnées les courbes utilisées, or celles-ci ont changé plusieurs fois au cours des dernières décennies et les publications se rapportant au syndrome de Floating-Harbor s'échelonnent sur cinquante ans. Il paraît donc difficile de comparer rigoureusement les données concernant la croissance des patients et de quantifier le retard de croissance mais tous âges confondus, il varie entre - 2 et - 6 DS. Au moins une trentaine de patients de la littérature ont reçu un traitement par GH, modifiant l'histoire naturelle de la croissance dans la maladie. Par ailleurs, il est rare que les tailles parentales soient indiquées, ce qui empêche de connaître la taille cible et limite l'interprétation des données individuelles.

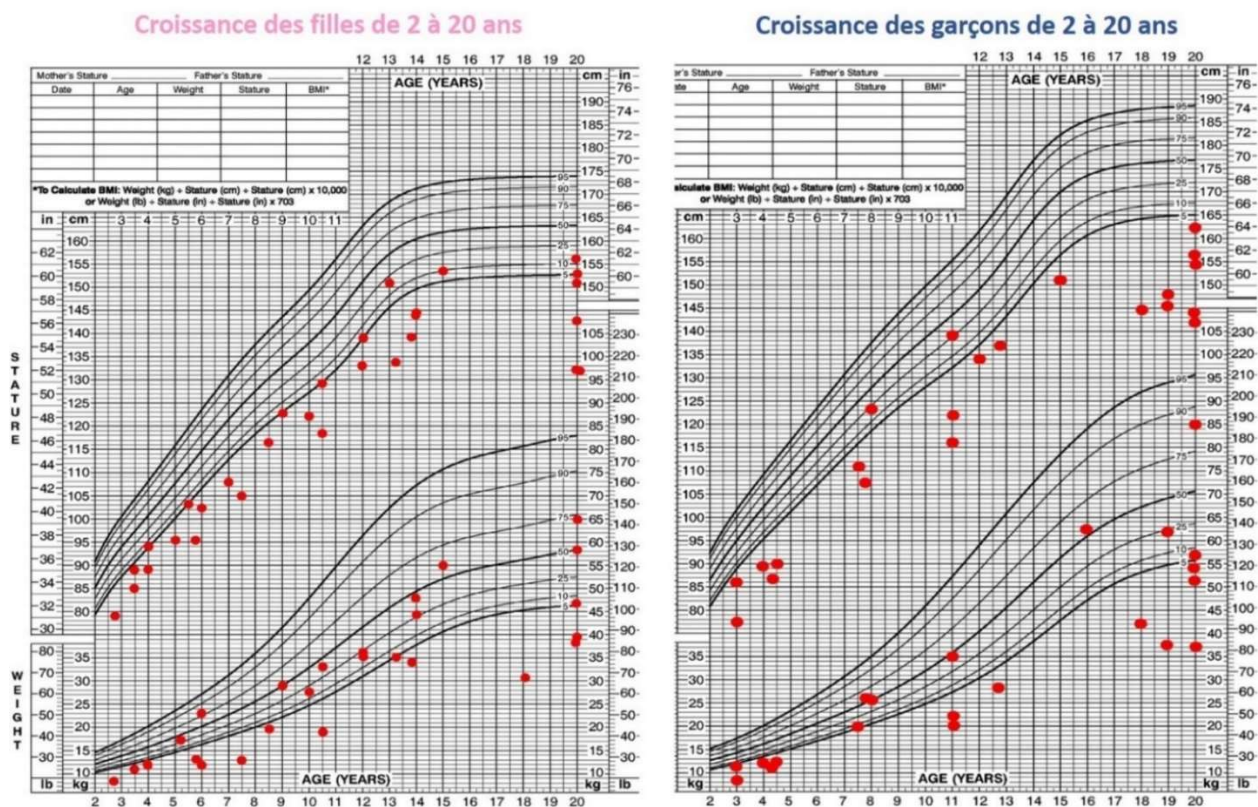


Figure 19 : Croissance staturale-pondérale post-natale des patients avec FHS (Nikkel et al. 2013)

Chaque point représente un individu (une mesure par individu).

La figure 19, provenant également de l'étude de Nikkel et collaborateurs, représente les valeurs de taille et poids pour chacun des 52 patients de la cohorte. Il est précisé que plusieurs d'entre eux ont reçu un traitement par GH ; certains présentaient un déficit en GH documenté, d'autres non, mais nous n'avons pas plus de précisions. Ces courbes montrent un décalage global de la distribution des tailles des patients sous les courbes de la population générale. Sur 30 filles, 9 ont une taille normale (dont 6

se situent à la limite inférieure de la norme, sur la courbe des 5 %) ; sur 22 garçons, deux seulement ont une taille normale, aux alentours du 25^{ème} percentile. La moyenne des tailles finales des femmes est à -3 DS à 144,6 +/- 10,6 cm (n=6), celle des hommes à $-3,5$ DS à 151,8 +/- 8,6 cm (n=5).

Il n'y a pas d'étude à grande échelle de l'indice de masse corporelle chez ces patients ; le premier patient décrit présente une obésité (Feingold 2006) et d'autres adultes semblent également être au moins en surpoids (Lacombe et al. 1995) (White et al. 2010).

Un suivi régulier en endocrinologie est indispensable chez presque tous les enfants porteurs d'un syndrome de Floating-Harbor, en particulier dans l'optique d'un éventuel traitement par hormone de croissance.

(3) Déficit en GH

(a) Définitions et diagnostic

Le déficit en hormone de croissance, ou déficit somatotrope, dont la prévalence est estimée entre 1/10 000 et 1/4000, est un déficit de sécrétion de GH par l'anté-hypophyse ; il s'agit du déficit hypophysaire le plus fréquent. Il peut être partiel ou, plus rarement, complet et constitue une cause traitable de retard de croissance, à rechercher de façon systématique. Du fait du caractère pulsatile de la sécrétion de GH, influencée principalement par les repas, l'effort, le stress, et de sa demi-vie très courte, un dosage ponctuel isolé de la GH est peu informatif [Biomnis, 2012]. Le diagnostic d'un déficit en GH repose donc sur la réalisation de tests dynamiques de stimulation de la GH, par l'administration de molécules ayant un effet positif sur sa sécrétion (GHRH, glucagon, arginine, ornithine, clonidine...). En France, pour affirmer un diagnostic de déficit complet en GH, deux tests de stimulation distincts sont requis, dont l'un dit combiné, qui permet d'obtenir la meilleure réponse possible de la GH par deux mécanismes (stimulation de la GHRH et inhibition de la somatostatine, qui a elle-même un effet inhibiteur sur la sécrétion de GH) (Schwitzgebel et al. 2005).

La réponse aux tests de stimulation est considérée comme normale si le pic de sécrétion de GH est supérieur à 20 mUI/L (ou $\mu\text{g/L}$ ou ng/mL), ce qui exclut un déficit en GH. Les seuils définissant un déficit partiel ou complet varient selon les sources ; nous retiendrons un diagnostic de déficit en GH complet si le pic est strictement inférieur à 10 mUI/L aux deux tests. Un déficit partiel est évoqué en cas de réponse comprise entre 10 et 20 mUI/L (Hilmi Merzouk 2020). Bien que la réponse varie en fonction de l'âge (plus élevée chez les enfants plus jeunes), les seuils, eux, ne sont pas modifiés.

Dans la littérature, certains articles évoquent un déficit complet en cas de réponse < 5 mUI/L, partiel entre 5 et 10, et une réponse normale au-delà de 10, ce qui entraîne une hétérogénéité dans l'interprétation des résultats.

Le dosage d'IGF-1, qui reflète indirectement la sécrétion de GH, apporte une information complémentaire mais ne permet pas de confirmer ni d'infirmer un déficit en GH.

(b) Déficit en GH dans le syndrome de Floating-Harbor

Comme nous venons de le voir, les contours du diagnostic de déficit en GH sont un peu flous. Quelle que soit la définition adoptée, le déficit complet n'est pas fréquent dans le syndrome de Floating-Harbor mais il est rapporté chez plusieurs patients. Selon le seuil de 10 mUI/L, il peut être retenu chez au moins 4 patients avec un diagnostic moléculaire et une patiente sans confirmation dont le phénotype est typique (Homma et al. 2019) ; (Yang et al. 2023) ; (Zhang et al. 2019) ; (Galli-Tsinopoulou et al. 2011).

Concernant le déficit partiel, il est plus difficile de conclure, d'autant plus que de nombreuses publications rapportent des explorations endocrinologiques normales, sans plus de détails ; certains de ces patients seraient donc peut-être considérés comme présentant un déficit partiel selon d'autres critères. Dans les articles qui présentent les résultats des tests de stimulation, plusieurs cas de déficit partiel sont identifiés mais beaucoup sont dits normaux dans la zone de réponse comprise entre 10 et 20 mUI/L.

L'article de GeneReviews (2022) ne mentionne pas de déficit en hormone de croissance ; de fait, aucun des patients cités ci-dessus comme ayant un déficit complet n'est inclus dans cette cohorte (Nowaczyk, Nikkel, et White 2022).

(4) Traitement par hormone de croissance

L'intérêt de la mise en évidence d'un déficit en GH réside dans la possibilité de traitement de ce déficit, réalisé aujourd'hui par l'administration de GH recombinante.

On rappelle que la production d'hormone de croissance dite extractive, prélevée sur des donneurs humains décédés, a cessé depuis 1988 suite au décès de plus de 120 enfants contaminés par la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Ce scandale sanitaire qui a marqué les esprits a constitué un frein thérapeutique pendant de longues années et contribué à installer, dans l'inconscient collectif, une inquiétude diffuse qui est peut-être encore en partie responsable d'une certaine défiance à l'égard de ce traitement, certes contraignant mais dont les effets bénéfiques sont avérés et dont la tolérance et la sécurité sont bonnes.

(a) Indications et recommandations

Le déficit en hormone de croissance constitue une indication évidente au traitement, mais pas la seule ; il en existe cinq autres chez l'enfant :

- le RCIU (ou la petite taille pour l'âge gestationnel) non rattrapé à l'âge de 4 ans, qui représente l'indication majoritaire avec environ 4300 enfants traités selon les chiffres de la HAS 2012, et l'indication principale dans laquelle sont traités les enfants atteints de FHS également
- le syndrome de Turner (près de 1000 filles traitées)
- le syndrome de Prader-Willi (250 à 400 enfants)

- l'insuffisance rénale chronique
- l'haplo-insuffisance du gène SHOX

Les deux dernières indications concernaient à peine quelques dizaines de patients à l'époque de la publication de ce communiqué de la HAS.

Dans le cadre de ces indications chez les enfants non déficitaires, la Commission de la Transparence concluait à un effet variable de l'administration de GH, avec des preuves d'efficacité de niveau faible, chez des patients "atteints le plus souvent de maladies rares, complexes et aux symptômes multiples (dont une petite taille)". Elle proposait le maintien du remboursement du traitement dans ces indications en recommandant le strict respect des doses préconisées par l'AMM, l'arrêt du traitement au bout d'un an en cas d'absence de réponse et la réévaluation du traitement après 1 à 2 ans [HAS, 2012].

(b) Traitement dans le FHS

Les effets du traitement par GH dans le syndrome de Floating-Harbor paraissent mitigés mais leur évaluation est difficile et devrait également prendre en compte, notamment, l'évolution pubertaire et l'administration d'un éventuel traitement freinateur de puberté associé, ainsi que l'évolution de la maturation osseuse. Homma et collaborateurs ont représenté l'évolution de la taille, en déviations standard, pendant la phase de traitement par GH chez des patients avec FHS (Figure 20). Le gain médian en taille était de 1,1 DS pour une durée moyenne de traitement de 2,9 ans.

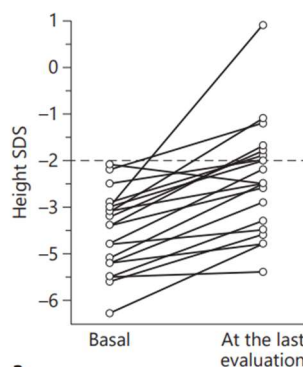


Figure 20 : Gain de taille entre la première et la dernière évaluation chez des patients avec syndrome de Floating-Harbor traités par GH

On peut se demander si, indépendamment de la cause syndromique sous-jacente, l'importance du déficit en GH serait un bon prédicteur de la réponse au traitement chez les patients, comme cela semble être le cas chez des enfants présentant un déficit en GH idiopathique et dont la vitesse de croissance pendant la première année de traitement est inversement corrélée à la valeur du pic de GH après stimulation (Donbaloğlu et al. 2023).

Afin de voir si une telle tendance se dégagait, nous avons repris la table publiée par Bo et collaborateurs, à laquelle nous avons ajouté les informations concernant le patient déficitaire rapporté en 2023 (Bo et al. 2021) (Yang et al. 2023) (Table 2).

Literature	ID	Sex	SRCAP mutation site	Growth hormone deficiency	Age at the start of rhGH treatment (yrs.)	Height SDS at the start of rhGH treatment	Duration of rhGH treatment (yrs.)	Height SDS at the time of final evaluation	Δ HtSDS
Zhang et al. (2)	1	Male	c.7330C>T (p.Arg2444Ter)	Yes	5.2	-4.5	1	-4.4	0.1
	2	Male	c.7245_7246delAT	No	4.8	-4.1	4.1	-2.5	1.6
	3	Female	c.7330C>T (p.Arg2444Ter)	No	5	-3.8	1.6	-3.4	0.3
	4	Male	c.7330C>T (p.Arg2444Ter)	No	6.5	-5.3	4.3	-3.8	1.5
	5	Male	c.7303C>T (p.Arg2435Ter)	No	5.1	-4.5	4.3	-3.3	1.2
	6	Female	c.7303C>T (p.Arg2435Ter)	No	1.5	-4.2	2.2	-2.9	1.3
	7	Female	c.7466C>G (p.Ser2489Ter)	No	2.3	-4.1	0.3	-3.8	0.3
Garcia et al. (11)	8	Female	-	No	3.5	-3.1	5	-2.4	0.7
Nagasaki et al. (7)	9	Male	c.7330C>T (p.R2444X)	No	10	-4.9	2	-3.6	1.3
Galli-Tsinopoulou et al. (3)	10	Female	-	Yes	5.4	-3.8	2	-2.2	1.6
Hiyun et al.	11	Female	c.7330C> T (p.Arg2444*)	No	8	-3.3	4.5	-2.7	0.6
Homma et al. (4)	12	Male	c.7330C> T (p.Arg2444*)	No	4.9	-3.1	8.1	-1.1	2
	13	Female	c.7303C>T (p.Arg2435*)	No	4.2	-3.4	2.8	-2.6	0.8
	14	Male	c.7262dupG (p.Arg2421fs)	No	7.9	-3	2.5	-2	1
	15	Female	c.7330C>T (p.Arg2444X)	No	10.4	-2.1	4.1	-2.5	-0.4
Seifert et al. (6)	16	Female	c.7395delA (p.Val2466Tyrfs*9)	No	2	-2.5	3	-2	0.5
	17	Female	c.7218dupT (p.Gln2407Serfs*36)	No	2	-3.2	9	-1.8	1.4
	18	Female	c.6985C>T (p.Arg2329*)	No	5.3	-3.4	-	-1.7	1.7
Cannavò et al. (8)	19	Female	-	Yes	9.1	-2.9	1.5	-1.9	1
Stagi et al. (10)	20	Female	-	No	10.1	-2.2	-	-1.2	1
Wieczorek et al. (9)	21	Female	-	No	5.3	-3	3.6	-0.9	2.1
Present case	22	Male	c.7401delC (p.Ile2468Phefs*7)	No	6.8	-4.5	0.5	-3.6	0.9
Yang et al., 2023		Male	c.7219C>T,p.Gln2407*	Yes	3,25	-3,74	3,7	-2,76	1

Δ HtSDS height SDS at final assessment – height SDS at start of treatment (column head section).

Table 2 : Effets du traitement par GH chez des patients avec FHS

Les patients présentant un déficit sont encadrés en orange. Adapté de (Bo et al. 2021)

On obtient, pour les deux groupes avec et sans déficit, les paramètres moyens suivants :

	Age moyen de début du traitement (ans)	Durée moyenne du traitement (ans)	Gain de taille moyen (DS)
Patients avec déficit (n=4)	5,73	2,05	0,925
Patients sans déficit (n=19)	5,56	3,64	1,04

Table 3 : Comparaison des effets d'un traitement par GH chez des patients avec FHS, selon la présence ou l'absence de déficit hormonal.

Si l'âge de début du traitement est comparable dans les deux groupes, la durée moyenne est en revanche nettement supérieure dans le groupe sans déficit, et pourrait influencer de façon notable l'efficacité du traitement. Le gain de taille moyen observé est d'environ 1 DS.

(c) Effets secondaires

L'efficacité et la sécurité globale du traitement par GH ont été démontrées dans plusieurs études longitudinales.

Des questionnements concernant l'innocuité d'un apport exogène de GH ont pu être émis, en particulier du point de vue oncologique, du fait d'une augmentation du risque de cancer (notamment colorectal) dans l'acromégalie, maladie liée à une hypersécrétion d'hormone de croissance le plus souvent consécutive au développement d'un adénome hypophysaire. Ce surrisque de cancer est principalement attribué à l'excès d'IGF-1, facteur de croissance dont les dérégulations de la signalisation ont été associées à de nombreux types de tumeurs (Schwitzgebel et al. 2005) (Kasuki, Maia, et Gadelha 2022) (Denduluri et al. 2015). Dans le cadre d'un traitement par GH, les taux d'IGF-1 sont très surveillés et doivent rester dans les normes.

Une étude rétrospective française dans le cadre du consortium européen SAGhE (*Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe*) avait toutefois soulevé des inquiétudes au sujet d'une éventuelle augmentation de la mortalité à l'âge adulte chez des individus qui avaient été traités par GH dans l'enfance ; les groupes concernés, qui présentaient en effet un risque accru de tumeurs osseuses et d'hémorragies cérébrales, avaient reçu des doses très élevées de GH (Carel et al. 2012).

Les résultats de deux grandes études observationnelles, NordiNet IOS (Europe) et ANSWER (USA), regroupant les données de 37700 patients dans 676 cliniques, sont en faveur de l'absence d'augmentation de mortalité et d'effets indésirables graves du traitement par GH, quels que soient les groupes considérés (Sävendahl et al. 2021).

Nous discuterons dans certaines sections de quelques atteintes observées chez des patients avec FHS et pour lesquelles une implication de la GH a été évoquée.

(5) Retard d'âge osseux

L'âge osseux est l'âge correspondant au niveau de maturation osseuse, qui est le plus souvent évalué sur une radiographie du poignet de face. L'âge de nombreuses étapes ou modifications biologiques telles que l'éruption dentaire, la ménarche, la mue, l'âge auquel la taille finale est atteinte, est mieux corrélé à l'âge osseux qu'à l'âge biologique (Cavallo et al. 2021). Un retard d'âge osseux chez un enfant peut permettre d'envisager une croissance sur une durée plus longue, mais l'évolution de ce paramètre n'est pas linéaire.

Il existe différentes méthodes de détermination de l'âge osseux. Celle de Greulich et Pyle, bien qu'en théorie inadaptée aux enfants de moins de 6 ans, est la plus utilisée ; elle repose sur la comparaison de radiographies de la main et du poignet de face à un atlas de référence établi par ces deux anatomistes (Figure 21).

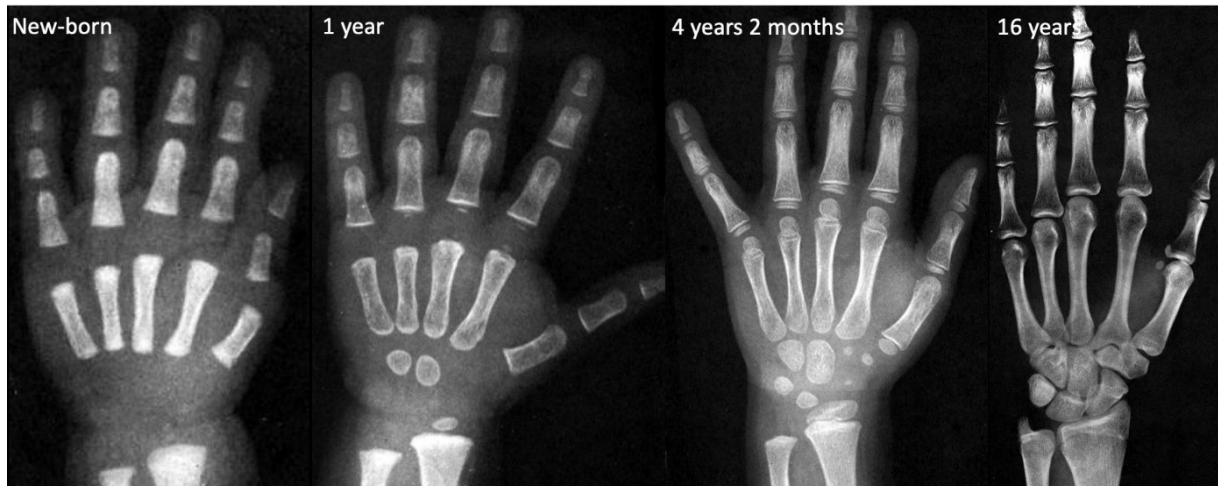


Figure 21.A : Age osseux de la main et du poignet chez les filles © Greulich and Pyle Atlas

S

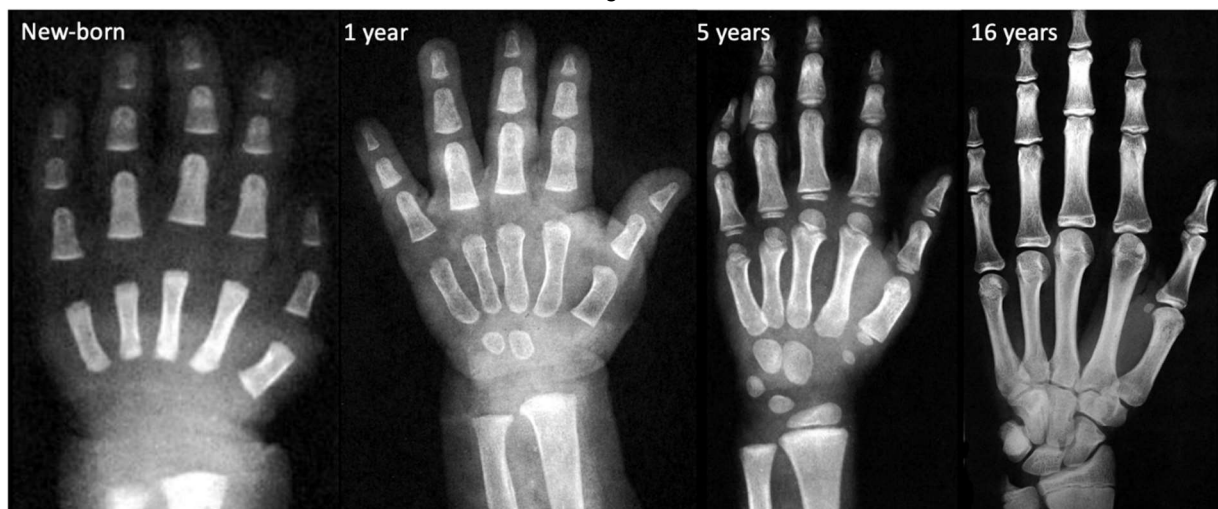


Figure 21.B : Age osseux de la main et du poignet chez les garçons © Greulich and Pyle Atlas

Le processus de maturation osseuse est plus long chez le garçon que chez la fille et, pour un même âge chronologique, l'âge osseux est plus avancé chez la fille. De nombreux autres facteurs, en particulier des situations pathologiques, influent sur l'âge osseux : l'obésité, l'hyperthyroïdie, la puberté précoce peuvent entraîner une avance de maturation osseuse ; au contraire, la prématurité, l'hypogonadisme, l'hypothyroïdie, des maladies inflammatoires chroniques dont la maladie coeliaque sont plutôt associés à un retard d'âge osseux (Cavallo et al. 2021).

Dans le syndrome de Floating-Harbor, le retard d'âge osseux, qui prédominerait sur les épiphyses fémorales supérieures selon Patton et collaborateurs (Patton et al. 1991), est marqué et probablement constant mais sa mise en évidence dépend de l'âge auquel il est recherché ; en effet, une accélération pré-pubertaire de la maturation osseuse se produit et les patients peuvent avoir, à

partir de la puberté, une avance d'âge osseux (Figure 22). Homma et collaborateurs soulignent ainsi que ce retard d'âge osseux, qui pourrait correspondre à un phénomène de sénescence accélérée du cartilage de croissance, ne se traduit pas cliniquement par une réserve de temps qui permettrait une poursuite de la croissance sur une plus longue période (Homma et al. 2019).

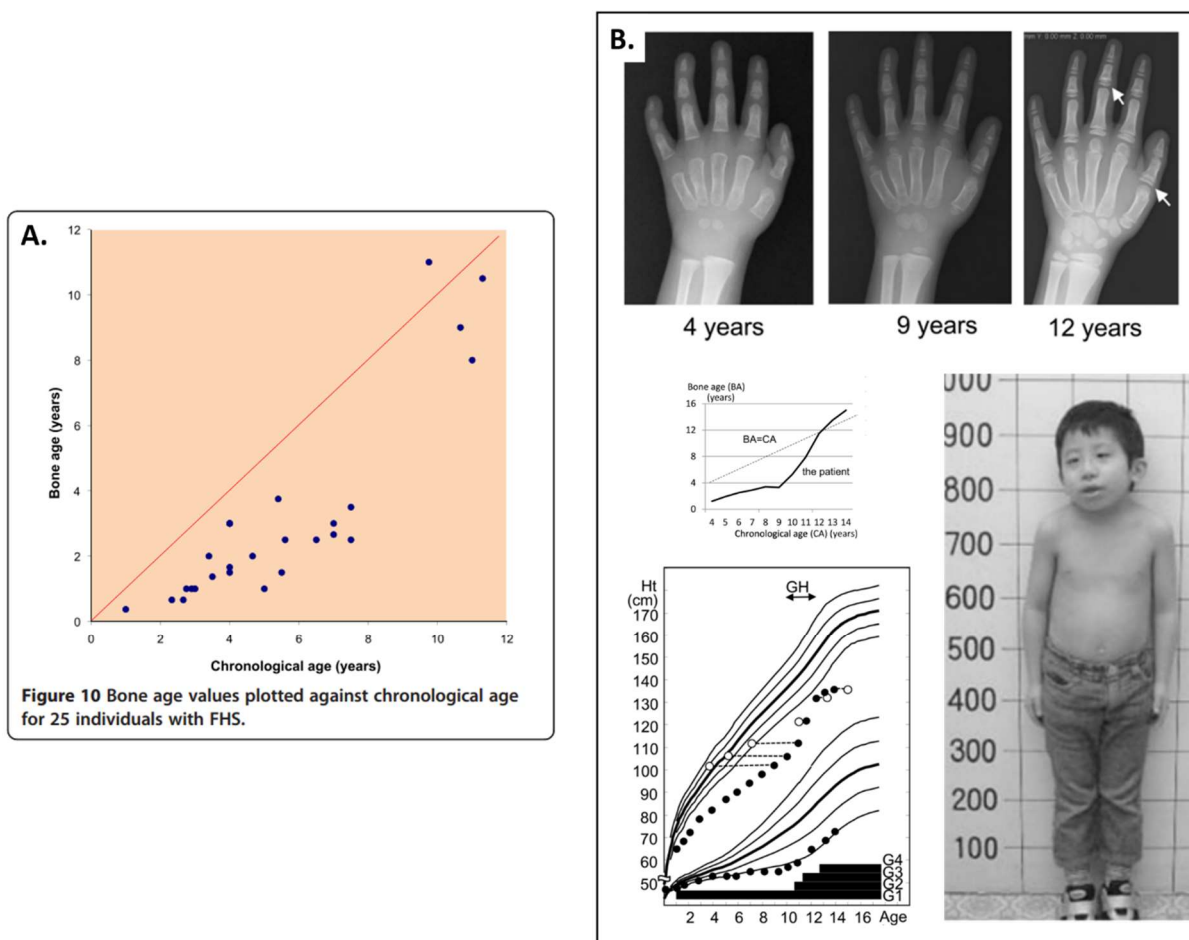


Figure 22 : Age osseux dans le syndrome de Floating-Harbor

A. Age osseux en fonction de l'âge chronologique chez 25 patients avec un diagnostic moléculaire de FHS (Nikkel et al. 2013). Le retard est important avant 8 ans et se réduit à la puberté.

B. Croissance et évolution de l'âge osseux en fonction de l'âge chronologique chez un patient (diagnostic confirmé, p.Arg2444*). Les radiographies montrent un raccourcissement des phalanges, un retard d'âge osseux à 4 ans et 9 ans ; à 12 ans, après le début de la puberté : fusion précoce des épiphyses et épiphyses en cônes (flèches), résultant d'une accélération de la croissance de la portion centrale de l'épiphyse plus importante qu'en périphérie. Nette accélération de la maturation osseuse à la pré-puberté (9 ans). Traitement par GH de 10 à 12 ans. Photographie du patient à 8 ans. (Nagasaki et al. 2014)

(6) Puberté précoce

La puberté, dont le début est défini par l'apparition de la glande mammaire chez les filles (stade Tanner S2) et l'augmentation du volume testiculaire chez les garçons (stade Tanner G2), est considérée comme précoce lorsqu'elle survient avant 8 ans chez les filles et avant 9 ans chez les garçons. Cette

situation est beaucoup plus fréquente chez les filles que chez les garçons (<https://pap-pediatrie.fr/endocrinologie/puberte-precoce>).

La puberté précoce s'accompagne des manifestations pubertaires habituelles, en particulier une accélération de la croissance et de la maturation osseuse, aboutissant le plus souvent à une taille finale réduite (Berberoğlu 2009).

Dans ces circonstances, un traitement freinateur de la puberté par analogue de la GnRH, qui inhibe la synthèse des oestrogènes par les ovaires, peut être envisagé pour permettre de prolonger la période de croissance.

Dans le cas d'une puberté qui n'est pas réellement précoce mais plutôt avancée (8-10 ans chez la fille, 9-11 ans chez le garçon), un traitement freinateur de puberté seul ne permet pas un gain de taille significatif. En contexte de croissance pathologique par ailleurs, un traitement freinateur peut être associé à un traitement par hormone de croissance afin d'allonger le temps de croissance et donc la fenêtre d'action de la GH.

Dans le syndrome de Floating-Harbor, une puberté précoce (à 7 ans 1/2) est rapportée chez au moins deux patientes sans diagnostic moléculaires mais typiques (Stagi et al. 2007; Galli-Tsinopoulou et al. 2011) et chez 4 patients sur 52, sans précision du sexe, dans l'étude de Nikkel et collaborateurs (Nikkel et al. 2013).

(7) Hypothyroïdie

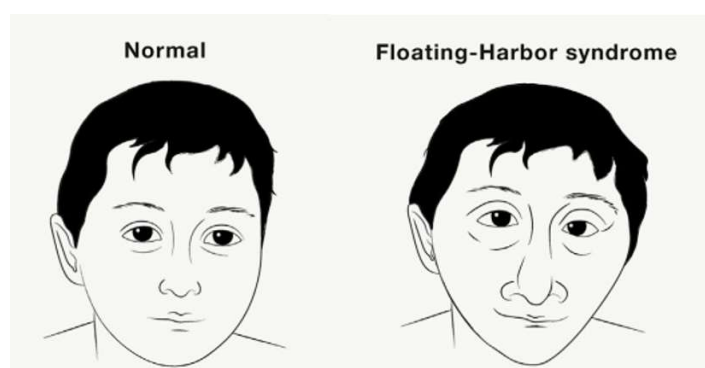
Plusieurs cas d'hypothyroïdie sont identifiés chez les patients avec FHS ; nous ne les avons pas recherchés de façon systématique mais ils semblent plus fréquents qu'en population générale (chez l'adulte, 1,3 % chez l'homme et 2,4 % chez la femme) (Recommandations HAS 2022). On peut citer, entre autres : 2 cas mentionnés par Nikkel et collaborateurs, sans précision de l'âge ni du sexe ; une hypothyroïdie transitoire chez le patient présenté sur la figure 22 ; 2 cas d'hypothyroïdie chez des garçons de l'étude de Homma et collaborateurs, dont un cas plus sévère dont nous reparlerons dans la section Neurologie, pour lequel l'association avec une fente a fait suspecter une atteinte de la ligne médiane (Nikkel et al. 2013; Nagasaki et al. 2014; Homma et al. 2019)

2. Caractéristiques morphologiques

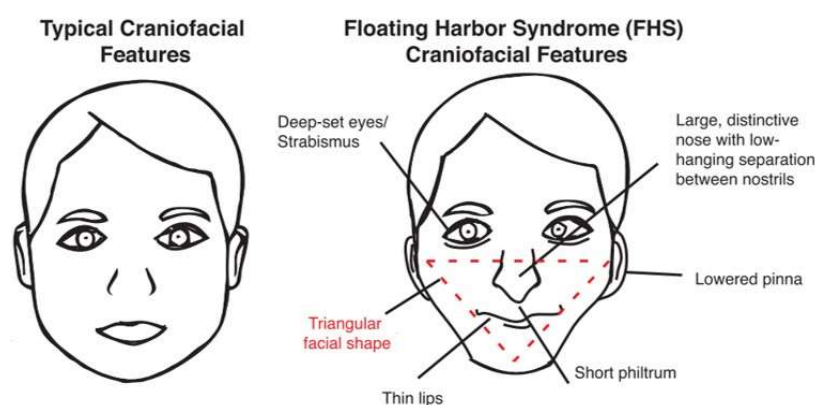
a) Description de la morphologie faciale à partir de photographies de la littérature

Les principales particularités morphologiques faciales du syndrome de Floating-Harbor, déjà décrites chez les premiers cas, sont rapportées comme étant un visage triangulaire, une énoptalmie, des cils longs, un nez long et proéminent avec une columelle saillante, un philtrum court, une lèvre supérieure fine, une bouche assez large, des oreilles basses en rotation postérieure, un cou parfois court, une implantation volontiers basse des cheveux sur la nuque. A titre indicatif, nous présentons un tableau récapitulatif issu du travail de Zhang et collaborateurs, publié dans *Orphanet Journal of Rare Diseases*, estimant la prévalence des principales atteintes et particularités morphologiques du FHS, dans la littérature d'une part (population principalement occidentale) et dans une cohorte de 12 patients chinois d'autre part (Zhang et al. 2019).

Deux dessins représentant le visage-type d'un patient avec FHS ont été publiés en 2019 :



(Flaus et Owen-Hughes 2019)



(Greenberg et al. 2019)

Figure 23 : Représentations graphiques du visage-type du syndrome de Floating-Harbor

Certaines de ces caractéristiques, en particulier la forme du visage et du nez, l'aspect des yeux, diffèrent cependant selon l'âge des patients, ainsi que le précisait Patton et collaborateurs, qui notaient chez le tout petit enfant un visage plus rond, des yeux moins enfoncés – mais un nez déjà proéminent avec une pointe bulbeuse et une columelle large (Patton et al. 1991). Ces observations étaient faites sur un petit nombre de cas et peu d'autres descriptions de l'évolution de la morphologie

ont été proposées par la suite. Nous avons regroupé par tranche d'âge des photographies de patients de différentes origines ethniques issues de la littérature afin de dégager quelques éléments qui paraissent plus représentatifs de chacune de ces tranches d'âge (Figure 24).

(1) Evolution de la morphologie faciale en fonction de l'âge

Chez les nourrissons porteurs de FHS, l'analyse des photographies, qui ne sont pas les plus nombreuses, montre un visage de forme plutôt classique, ronde ; parfois, le menton est un peu plus pointu et on observe déjà un aspect de visage triangulaire (6a) mais cela ne semble pas être le plus courant à cet âge. Les patients ne présentent pas l'hypoplasie marquée des os propres du nez habituellement constatée chez le bébé ; leur nez est volumineux et long pour l'âge, même si cela est moins évident que chez l'enfant plus grand ; la columelle n'est en général pas très saillante, elle peut être large, la pointe du nez bulbeuse ; les narines, donc la base du nez, sont larges. Le philtrum apparaît plutôt normal, les lèvres fines.

Chez l'enfant entre 2 et 4 ans, le nez est déjà presque toujours remarquable, au minimum à base large, souvent proéminent et long ; la columelle est un peu plus saillante, parfois du fait d'une hypoplasie des ailes du nez (6c,9). Le philtrum est plus court, avec un sillon assez marqué (8,9,6b,12,14,16). Une hypotonie buccale est encore assez fréquente (6,11,14,16).

Vers 4-5 ans, les éléments considérés comme caractéristiques commencent à s'accroître, le nez est plus nettement long et proéminent, avec une racine haute, une columelle saillante. Chez certains enfants, la pointe du nez est très bulbeuse, la columelle et les parois des narines, épaisses (19a,23, 25). D'autres gardent une morphologie plus juvénile avec une columelle étroite, peu saillante, des narines larges et obliques du fait d'une hypoplasie des ailes du nez (21,22).

Chez l'enfant plus grand, la morphologie faciale devient plus typique, le nez est plus long et proéminent, la columelle saillante, les lèvres fines, la partie inférieure du visage plus triangulaire. Le menton peut être un peu fort (28a, 19b).

Il y a peu de photographies d'adolescents ayant un diagnostic confirmé sur le plan moléculaire ; nous avons sélectionné des patients dont la morphologie nous paraissait typique. Chez l'adolescent et l'adulte, les caractéristiques déjà décrites s'accroissent. Quelle que soit l'origine ethnique, le nez est proéminent, le plus souvent long, même si ces caractéristiques sont moins nettes chez les patients d'origine asiatique ; la base est large ; la pointe peut être très large (39-42,19c,47) ou au contraire plutôt pointue, notamment chez certaines femmes (8b,46). La columelle est souvent longue (38,7b,41,43,44), le philtrum est assez court, parfois presque inexistant (41,43). La lèvre supérieure est fine. Le menton est volontiers marqué, proéminent ou large (28b,7b,40,41,46-48), avec ou sans prognathisme.

(2) Autres caractéristiques

En ce qui concerne les yeux, les fentes palpébrales sont, la plupart du temps, horizontales, parfois obliques en haut et en dehors (29), rarement en bas et en dehors. On peut décrire un aspect particulier de la région péri-orbitaire avec des yeux cernés chez certains enfants (6,11,27), une impression fréquente d'yeux ronds (3,8,9,22,27), qui semble s'atténuer avec le temps (comparer 8a et 8b), tandis que l'énophtalmie tend à s'accroître ; l'impression peut en être majorée par l'existence d'un ptosis, présent chez certains patients dès la petite enfance (11, 15, 17,19) mais qui n'est pas toujours décrit dans les publications, même lorsqu'il est évident sur les photographies. Nous en avons trouvé 3 cas mentionnés dans la littérature, présentés ici (19, 39 dont les yeux sont masqués et 48). On remarque un strabisme chez plusieurs enfants (7,11,20,34). La distance interpupillaire est assez difficile à évaluer sur les photographies et peut être faussée par le strabisme ; nous n'avons pas l'impression de pouvoir dégager de tendance particulière à l'hyper- ni à l'hypotélorisme. Les cils peuvent être longs (6, 1b, 24).

Les oreilles sont rarement normales. Souvent décrites comme basses et en rotation postérieure, elles semblent aussi, fréquemment, grandes et décollées, éventuellement dysplasiques. Certains auteurs proposent de leur accorder une attention particulière dans ce syndrome (Zhang et al. 2019).

Lorsqu'elles sont visibles, les dents présentent dans la majorité des cas des anomalies, de structure, de forme et de position (10, 13, 20, 24). Il peut exister un trouble de l'articulé dentaire, associé à une hypomaxillie (28), un prognathisme (32) ou un rétrognathisme, discret (30) ou plus marqué (37). Nous reverrons en détail les anomalies ophtalmologiques, ORL et maxillo-faciales dans d'autres sections.

A l'exception d'un grand front et de bosses frontales rapportés chez un certain nombre de patients, on trouve assez peu d'informations concernant la forme du crâne, même dans les revues dédiées au phénotype cranio-facial (De Benedetto et al. 2004) ou maxillo-facial (Dobrzynski et al. 2024). Nous avons pu identifier trois publications mentionnant une anomalie des sutures crâniennes : une trigonocéphalie (Hersh et al. 1998) (37), une saillie de la suture métopique (Kehrer et al. 2014) (30) et une dolichocéphalie (Amita et al. 2016) (21). D'après les photographies des cas antérieurs, Hersch et collaborateurs estiment qu'un certain degré de trigonocéphalie serait présent chez plusieurs patients (Hersh et al. 1998). De fait, sur les photographies présentées sur la figure 24, une saillie de la suture métopique est visible chez au moins un autre patient (11), peut-être d'autres également (4, 7, 20), une dolichocéphalie chez au moins deux autres patients (17, 19) et des bosses frontales marquées chez la patiente 12, ce qui incite à une vigilance particulière quant à la forme du crâne et à la fermeture des sutures. Nous n'avons pas connaissance de patients ayant subi une intervention chirurgicale pour une craniosténose dans la littérature, mais nous rapportons un cas dans la série que nous avons constituée (patiente n°9).

En complément de l'examen morphologique facial, l'examen des extrémités est évidemment fondamental.



Figure 24 : Photographies de patients de la littérature porteurs d'un FHS, par tranche d'âge

A : Nourrissons (Arpin et al. 2012) (Nikkel et al. 2013) (Patton et al. 1991) (Milani et al. 2018)
<https://floatingharborsyndromesupport.blogspot.com/>

B : Enfants de 2 à 4 ans (Wieczorek et al. 2001) (Wiltshire, Wickremesekera, et Dixon 2005) (Milani et al. 2018)
 (Ercoskun et Yuce-Kahraman 2021) (Hood et al. 2012) (Prosvirina, Bolmasova, et Melikyan 2021) (Zhang et al. 2019)

Un astérisque indique un cas confirmé par analyse moléculaire. Pour un même patient représenté à des âges différents, le même numéro est utilisé, associé une lettre.

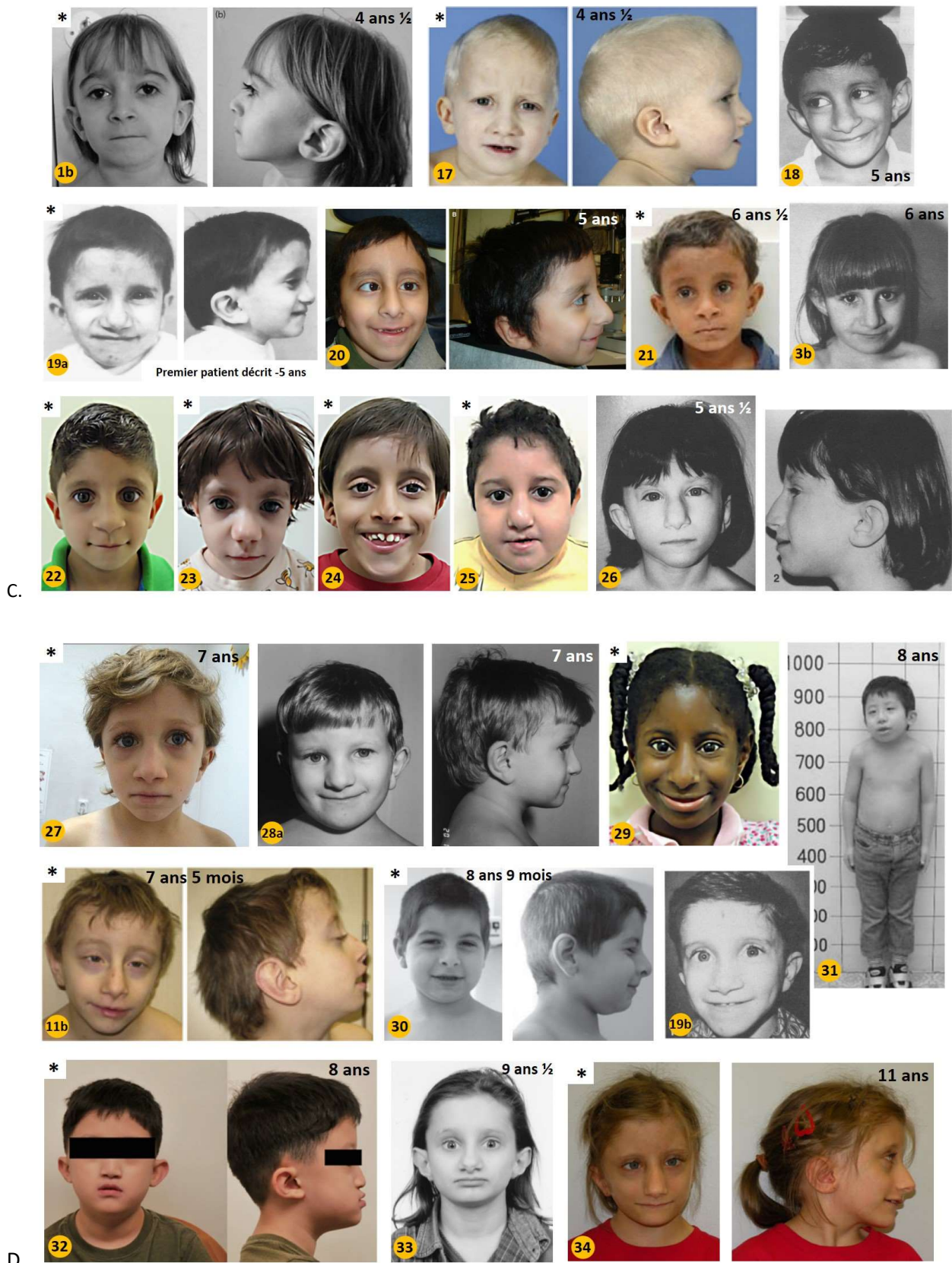


Figure 24 (suite)

C : Enfants de 4 ans à 6 ans ½ (Arpin et al. 2012) (Hood et al. 2012) (Patton et al. 1991) (Feingold 2006) (Asseidat et Kaufman 2009) (Amita et al. 2016) (Homma et al. 2019) (Lacombe et al. 1995)

D : Enfants de 7 à 11 ans (Budisteanu et al. 2018) (Sirpa Ala-Mello et Peippo 2004) (Homma et al. 2019) (Nagasaki et al. 2014) (Hood et al. 2012) (Kehrer et al. 2014) (Robinson et al. 1988) (Lim et al. 2022) (Muir, Allard, et Greenberg 1999) (Nowaczyk, Nikkel, et White 2022)

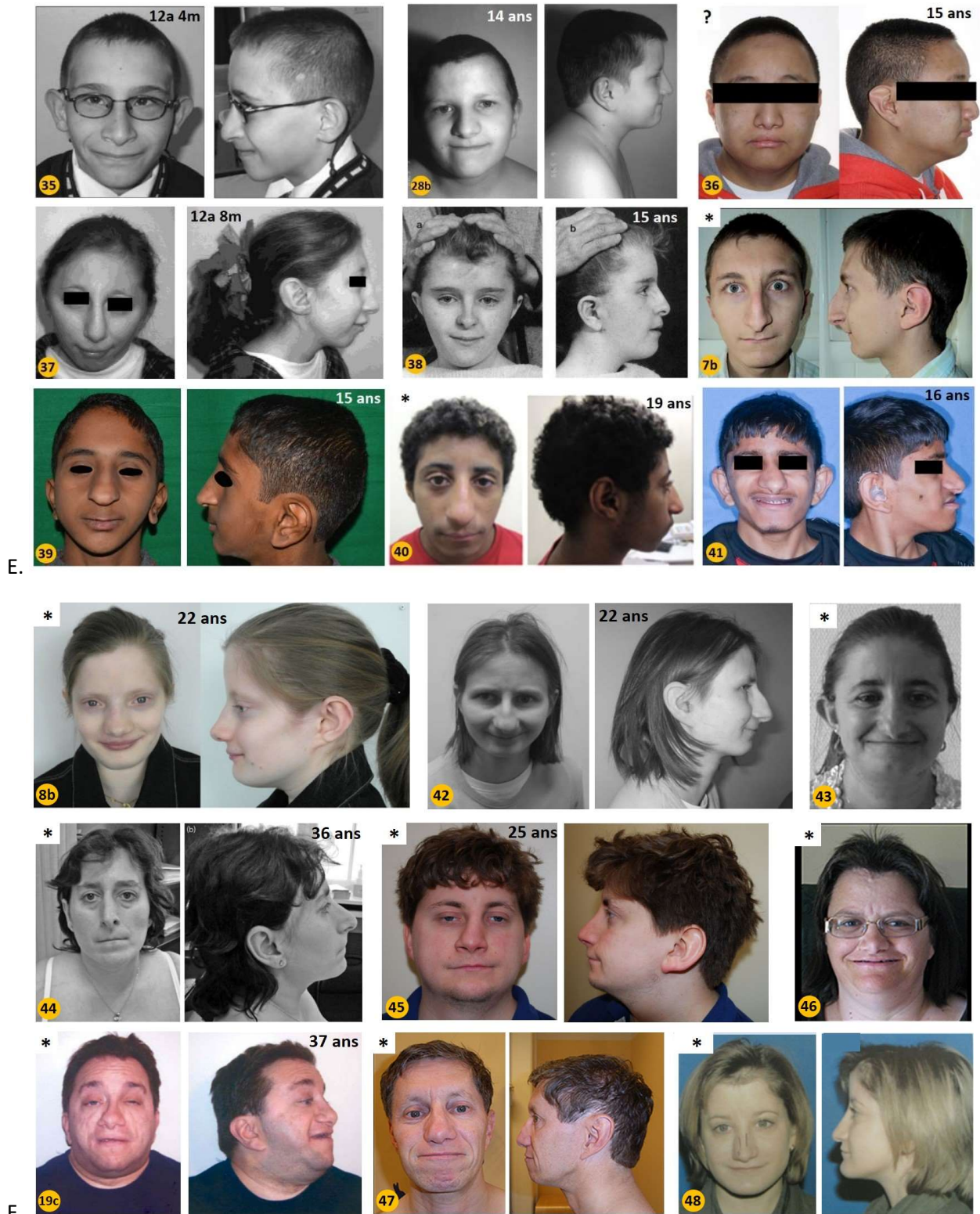


Figure 24 (suite)

E : Adolescents et jeunes adultes (Koçak, s. d.) (Sirpa Ala-Mello et Peippo 2004) (Ko et al. 2020) (Hersh et al. 1998) (Chudley et Moroz 1991) (Nikkel et al. 2013) (Singh et al. 2017) (Saeed et Alsayer 2024)

Le patient 36 est porteur d'une "mutation dans l'exon 34 de *SRCAP*, présumée *de novo*", selon les auteurs. On ne connaît pas la nature du variant. Concernant le patient 39 : les auteurs indiquent que les parents n'ont pas souhaité poursuivre les investigations mais ce patient est cité par les auteurs du GeneReviews parmi les cas confirmés (probablement par leur équipe).

F : Adultes (Seifert et al. 2014) (Paluzzi et al. 2008) (Menzies et al. 2020) (Le Goff et al. 2013) (Arpin et al. 2012) (Reschen et al. 2012) (Nikkel et al. 2013) (Feingold 2006) (Lopez et al. 2012). La patiente 48 est également incluse dans notre cohorte.

Signes cliniques	Fréquence dans cette étude (%)	Fréquence rapportée (%)
Petite taille	12/12 (100.0)	59/70 (84.3)
Retard d'âge osseux	10/10 (100.0)	38/68 (55.9)
Microcéphalie	6/7 (85.7)	10/67 (14.9)
Cou court	6/12 (50.0)	8/U
Visage triangulaire	8/12 (66.7)	61/64 (95.3)
Yeux		
Enophtalmie	4/12 (33.3)	59/61 (96.7)
Strabisme	4/12 (33.3)	8/46 (17.4)
Cils longs	9/12 (75.0)	58/59 (98.3)
Nez		
Narines larges	9/12 (75.0)	2/U
Columelle saillante	7/12 (58.3)	70/70 (100.0)
Bouche		
Lèvre supérieure fine	8/12 (66.7)	67/67 (100.0)
Bouche large	3/12 (25.0)	19/62 (30.6)
Philtrum court	7/12 (58.3)	65/69 (94.2)
Oreilles		
Grandes	8/12 (66.7)	3/U
Basses	7/12 (58.3)	54/56 (96.4)
Déformation	7/9 (77.8)	NA
Problèmes dentaires		
Dents petites/espacées	7/10 (70.0)	15/41 (36.6)
Malocclusion/sous-occlusion	3/12 (25.0)	4/43 (9.3)
Caries	3/8 (37.5)	6/40 (15.0)
Voix et langage		
Hypernasalité	3/12 (25.0)	9/U
Retard de langage expressif	12/12 (100.0)	68/69 (98.6)
Extrémités		
Pouces larges	6/12 (50.0)	12/27 (44.4)
Brachydactylie	8/12 (66.7)	14/U
Extrémités des doigts larges	4/12 (33.3)	4/U
Clinodactylie du 5ème doigt	4/12 (33.3)	13/U
Cardiopathie cardiaque congénitale	3/7 (42.9)	4/54 (7.4)
Anomalies génito-urinaires		
Micropénis	2/6 (33.3)	NA
Micro-orchidie	1/6 (16.7)	NA
Troubles de la motilité gastrointestinale	5/10 (50.0)	14/54 (25.9)
Déficiência intellectuelle légère à moyenne	11/12 (91.7)	45/56 (80.4)
Troubles du comportement	6/12 (50.0)	27/60 (45.0)

Table 4 : Fréquence des différents signes cliniques des patients avec FHS

Traduit de (Zhang et al. 2019). NA : données non disponibles ; U : dénominateur inconnu

b) Anomalies mineures des extrémités, cliniques et radiologiques

S'il est impossible de connaître la prévalence globale des anomalies des extrémités dans le syndrome de Floating-Harbor à partir des données de la littérature (il existe quelques chiffres concernant chaque type d'anomalie pris séparément mais on ignore combien d'individus en présentent plusieurs), il est néanmoins admis qu'elles sont fréquentes. Hormis un cas isolé de pouce accessoire chez une patiente sans confirmation moléculaire mais typique (Patton et al. 1991), il s'agit uniquement d'anomalies mineures.

De manière générale, les extrémités sont courtes. Il y a plus de données concernant les mains, dont les anomalies sont plus fréquemment décrites et les photographies plus nombreuses que celles des pieds.

(1) Anomalies des mains

Les anomalies des mains dans le FHS sont diverses, elles comprennent principalement une brachydactylie, une clinodactylie des cinquièmes doigts, des pouces dits larges, des articulations saillantes et des anomalies de l'extrémité des doigts. Wieczorek et collaborateurs recensent ces anomalies chez une vingtaine de patients diagnostiqués cliniquement (Table 5) (Wieczorek et al. 2001).

Quelques cas de syndactylies membraneuses et d'anomalies des plis palmaires sont rapportés (Midro et al. 1997) (Feingold 2006) (Bastaki et al. 2007) (Nelson et al. 2009) (Lopez et al. 2012) (Le Goff et al. 2013).

Extrémités	P1	P2	Littérature
"Distal clubbing"	-	-	7/15
Pouces larges	+	+	3/4
Petites mains/Brachytéléphalangie	+	+	12/15
Clinodactylie du V	+	-	13/17

Table 5 : Fréquence des anomalies des mains dans le FHS. Extrait et traduit de (Wieczorek et al. 2001)

Brachydactylie et clinodactylie - Définitions

La brachydactylie désigne le raccourcissement d'un ou plusieurs doigts, lié à un raccourcissement des phalanges (brachyphalangie) ou des os du métacarpe ou du métatarse (respectivement, brachymétacarpie et brachymétatarsie).

La brachyphalangie peut être, selon les phalanges concernées, une brachybasophalangie (phalanges proximales), une brachymésophalangie (phalanges médiales) ou une brachytéléphalangie (phalanges distales) (David et al. 2015).

La classification de Temtamy et McKusick des brachydactylies isolées en distingue 5 types, A à E, et 4 sous-types, A1 à A4 (Figure 25)(Temtamy et McKusick 1978) .

Ces anomalies ne sont pas rares en population générale. La prévalence des brachydactylies les plus fréquentes, c'est-à-dire le type A3, correspondant à une brachymésophalangie du 5^{ème} doigt, qui peut être associée à une clinodactylie, et le type D, est estimée à 2%.

La clinodactylie est la courbure congénitale d'un doigt (le plus souvent le 5^{ème}) dans le plan radio-ulnaire. Flatt rapporte que son incidence varie en population générale entre 1 et 19,5 %, "selon le zèle de l'examineur" (Flatt 2005).

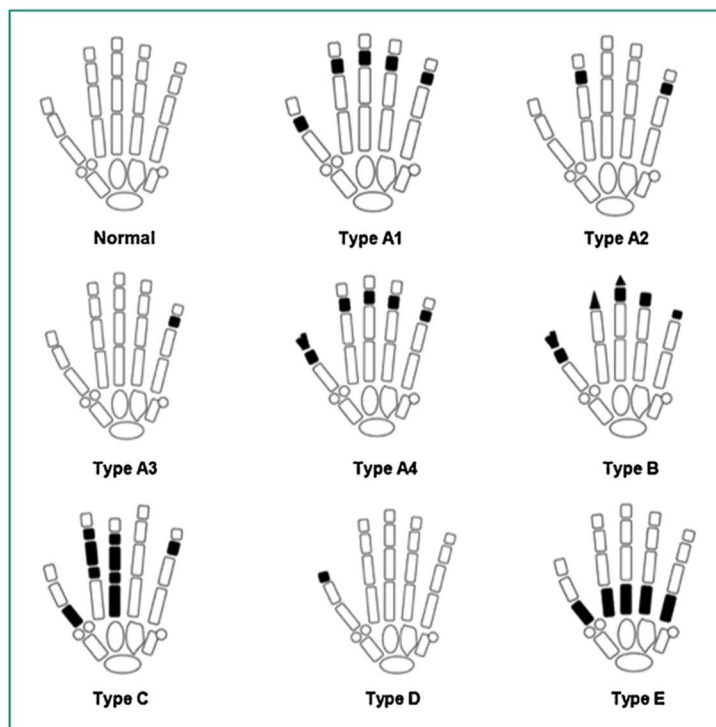


Figure 25 : Classification des brachydactylies isolées d'après (Temtam et McKusick 1978)

Observations dans le syndrome de Floating-Harbor

Les photographies de mains de patients (Figure 26) montrent des mains courtes, avec une brachytéléphalangie fréquente et des ongles courts (P3,f,m...), parfois franchement hypoplasiques (n). Des ongles bombés sont régulièrement rapportés (P3,P9). L'extrémité des doigts peut être élargie (j,k,m). On note un aspect saillant des articulations chez certains patients (f). Les pouces sont plutôt larges (mais non dupliqués), courts et épais dans la majorité des cas. La clinodactylie est fréquente et de degré variable, marquée par exemple chez j, k et n, souvent associée à une brachymésophalangie qui peut également toucher d'autres doigts.



Figure 26 : Photographies de mains de patients avec un syndrome de Floating-Harbor

A. Figure adaptée de (Zhang et al. 2019). Patients d'âge pédiatrique. B. Figure adaptée de (Nikkel et al. 2013). Patients enfants et adultes.
 C et D : Photographies de mains d'enfants issues de différentes publications. Le diagnostic est confirmé par analyse moléculaire chez tous les patients sauf (m).

Les anomalies de l'extrémité des doigts sont décrites de diverses manières qui désignent peut-être en réalité la même présentation clinique : doigts spatulés, extrémités des doigts élargies, "clubbing", traduit en français par "hippocratismes digital" mais qui serait alors ici, le plus souvent, un hippocratismes *a minima* ou plutôt, comme le précisent Nowaczyk, Nikkel et White dans le *GeneReviews* révisé en 2022, des extrémités des doigts larges donnant une impression d'hippocratismes (Nowaczyk, Nikkel, et White 2022). Celui-ci est caractérisé par un élargissement et un épaissement progressifs des phalanges distales, qui aboutissent à un aspect dit "en baguette de tambour", avec des ongles bombés, "en verre de montre" ; l'angle de Lovibond, mesuré entre l'ongle et le repli cutané péri-unguéal, est supérieur à 180° (Figure 27).

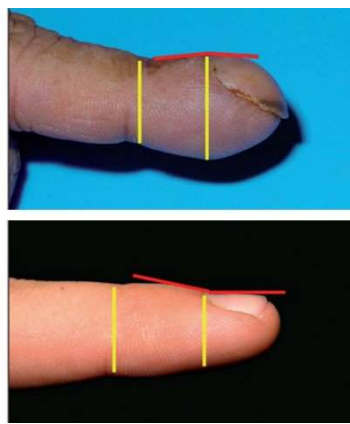


Figure 27 : Hippocratismes digital

Angle de Lovibond (lignes rouges) et ratio de Rice et Rowland (lignes jaunes)

En haut, hippocratismes digital cliniquement évident ; en bas, doigt d'allure normale

(Salerno 2010)

Nous avons par ailleurs été interpellés, à l'examen clinique d'une patiente (n°1) et sur les photographies d'un autre patient de notre cohorte (n°5) (Figure 46, Partie III) puis sur certaines photographies de la littérature (Figure 28), par une déformation de l'extrémité du cinquième doigt, déviée vers la face palmaire, rappelant une camptodactylie mais concernant, contrairement à celle-ci, l'articulation interphalangienne distale (IPD). Bien que cette déformation ne soit pas distinguée d'une clinodactylie dans les publications, elle associe, à un certain degré de déviation dans le plan radio-ulnaire, une déviation palmaire marquée. Cet aspect nous a paru très évocateur d'une déformation de Kirner, qui n'a, semble-t-il, jamais été mentionnée dans la littérature à propos du FHS.

Il s'agit d'une déformation décrite en 1927, plus rare que la clinodactylie avec une prévalence estimée à 0,15-0,25 % et correspondant à une déviation de la phalange distale dans les sens radial et palmaire, éventuellement accompagnée d'un élargissement de l'articulation inter-phalangienne distale et du développement d'un ongle en verre de montre sur le doigt concerné (Tianxiao, Wang, et Song 2020), pouvant effectivement évoquer un hippocratismes digital, avec un aspect bombé de la région péri-unguéal (Figure 29).



Figure 28 : Déformation de l'extrémité du 5^{ème} doigt avec courbure vers la paume

- A. (Nowaczyk, Nikkel, et White 2022)
- B. (Shields, Peppas, et Rosenberg 2019)
- C. (Zhang et al. 2019) (P3).

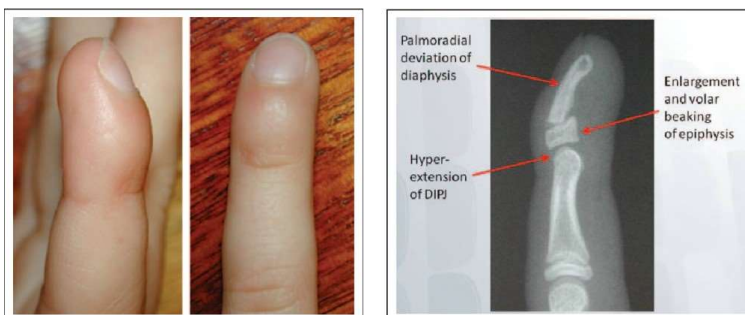


Figure 29 : Déformation de Kirner : aspects clinique et radiologique

Courbures radiale et palmaire de la phalange distale ; élargissement et bec palmaire de l'épiphyse, hyperextension de l'IPD

(Fairbank, Rozen, et Coombs

2015)

Les causes proposées sont variées : ostéochondrite, ostéomalacie, nécrose aseptique impliquant sélectivement l'épiphyse, épiphysiolyse, insertion distale anormale du tendon du muscle fléchisseur profond le long de la face palmaire de la phalange distale... Les études radiographiques, remnographiques et histologiques menées chez trois patients par Fairbank et collaborateurs ont conclu à une croissance anormale du cartilage vers la face palmaire, avec élargissement de la physe empêchant secondairement la croissance diaphysaire du côté palmaire. La visualisation de l'anomalie radiologique est difficile sur une main de face, elle nécessite la réalisation d'une radiographie de profil, qui montre une physe en L (Fairbank, Rozen, et Coombs 2015) (Adeb, Hayashi, et Kumar 2016).

On peut envisager que plusieurs mécanismes associés contribuent chez les patients à cet aspect particulier de l'extrémité des doigts.

Anomalies radiologiques

On trouve peu de radiographies exploitables dans la littérature. La série de Zhang et collaborateurs (figure 30) montre, outre un retard d'âge osseux, une brachytéléphalangie fréquente (patients P4, P6, P7, P12), en particulier du 5^{ème} doigt, des troubles du modelage, en particulier des mésophalanges des 2^{ème} et 5^{ème} doigt, celle du 5^{ème} doigt étant souvent ovale ou ronde (tous sauf peut-être P9), parfois une brachymétacarpie (P2, P12), des épiphyses en cône (P3, P12) dont plusieurs autres cas sont rapportés dans la littérature. On observe sur les phalanges distales chez le patient P1, et peut-être également P3, un aspect d'épiphyses ivoire, correspondant à une condensation du noyau épiphysaire. Deux autres cas d'épiphyses ivoire sont mentionnés dans la littérature ((Midro et al. 1997) ; (Hood et al. 2012), patient 10). Chez P7, l'aspect de la dernière phalange pourrait correspondre à une anomalie de Kirner mais il n'y a pas de photographie associée. On peut noter chez plusieurs patients un épaissement des tissus mous de la dernière phalange de l'hallux concordant avec la clinique (P2-P4,P8,P12).

(2) Anomalies des pieds

Elles sont peu décrites mais semblent pourtant assez fréquentes également. Les anomalies observables sur les photographies de la littérature sont principalement des hallux larges, des ongles courts et souvent dystrophiques, une brièveté des 4^{ème} et 5^{ème} rayons, un sandal gap (Figure 31).



Figure 31 : Photographies de pieds de patients porteurs d'un syndrome de Floating-Harbor
Les cas confirmés sont marqués d'un astérisque

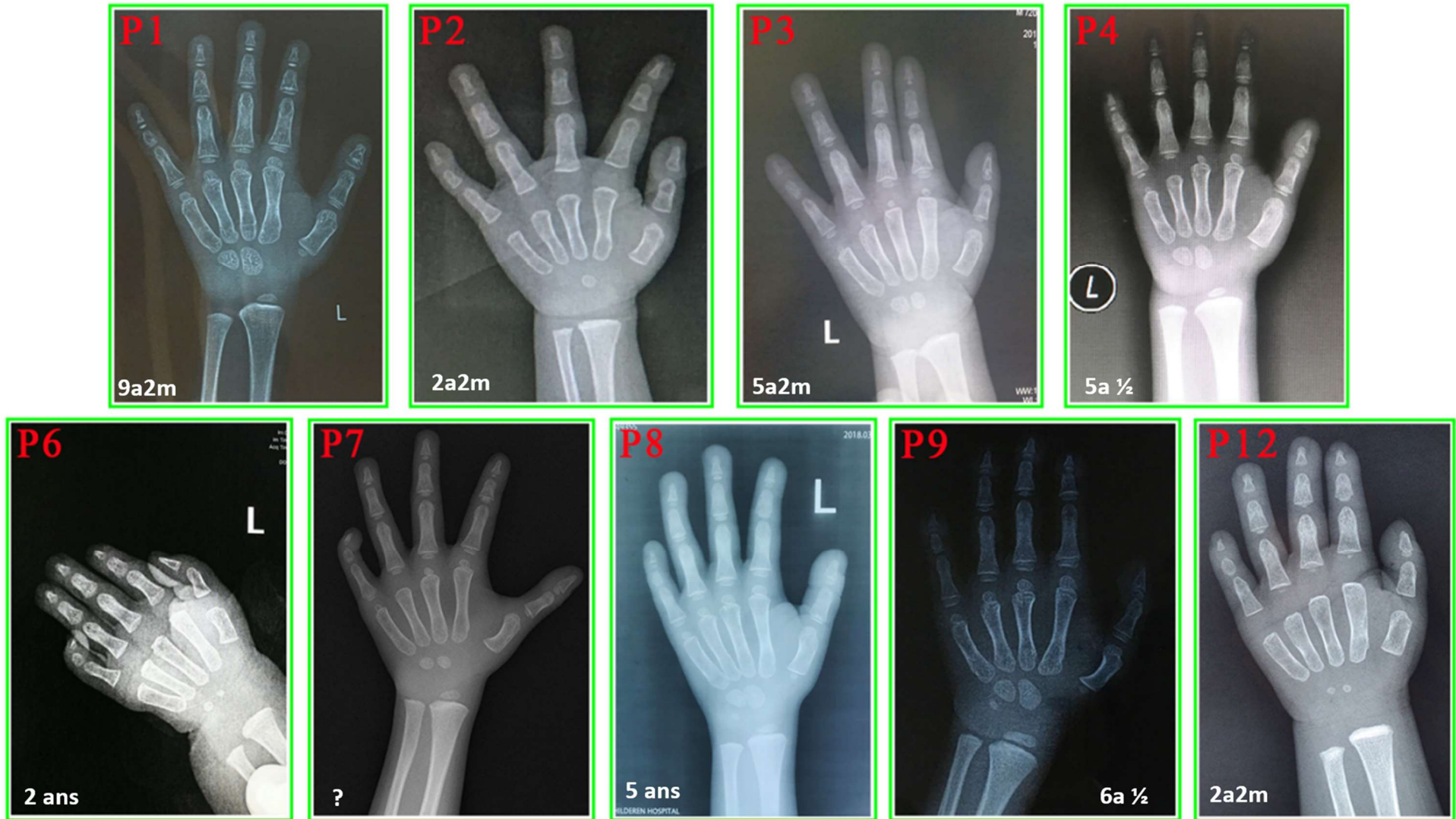


Figure 30 : Radiographies de mains de patients porteurs d'un syndrome de Floating-Harbor confirmé

Adapté de (Zhang et al. 2019)

3. Aspects neurologiques

a) Développement, langage et cognition

L'un des piliers du diagnostic clinique du syndrome de Floating-Harbor dans l'enfance est l'existence d'un retard de développement prédominant sur le langage et en particulier sur son versant expressif. Après avoir défini les principaux termes, nous nous intéresserons à la description, dans la littérature, du profil cognitif et de l'atteinte langagière des patients, des rééducations mises en place et de leurs effets.

(1) Définitions

(a) Développement normal, retard de développement et handicap intellectuel

Le développement psychomoteur de l'enfant est un processus complexe et continu qui peut être évalué de façon simple par l'identification de grandes étapes correspondant à l'acquisition de compétences dans cinq grands domaines : motricité globale et fine, langage, cognition, relations sociales et activités de la vie quotidiennes. Quelques repères du développement normal de l'enfant concernant la motricité et la communication sont présentés dans la table 6.

La dernière édition du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) définit le retard global du développement comme le fait qu'un enfant "n'accède pas aux stades attendus de son développement dans plusieurs domaines du fonctionnement intellectuel" ; ce diagnostic est réservé aux enfants qui ne peuvent satisfaire aux évaluations systématiques du fonctionnement intellectuel, dont les enfants trop jeunes pour passer ces tests standardisés (moins de 5 ans). Il requiert une réévaluation ultérieure.

Le handicap intellectuel, ou trouble du développement intellectuel (TDI), est actuellement défini par l'association d'un déficit des fonctions intellectuelles et d'un déficit des fonctions adaptatives ayant débuté pendant la période du développement. Des niveaux de sévérité sont définis (léger, moyen, grave et profond), non plus selon le Quotient Intellectuel (QI) comme cela était le cas auparavant mais sur la base du fonctionnement adaptatif, qui détermine le niveau d'assistance requis.

Dans ce travail, nous ferons néanmoins référence à la définition de la déficience intellectuelle (DI) basée sur le QI, qui co-existe avec la définition plus récente, tant dans la littérature que dans la pratique courante : la déficience intellectuelle correspond à un QI inférieur à – 2 DS par rapport à la population générale, soit un QI < 70. La DI est légère si le QI est compris entre 50 et 69, moyenne entre 35 et 49, sévère (ou grave) entre 20 et 34, profonde si QI < 20.

En cas de retard de langage, qui est souvent la première manifestation du handicap intellectuel, celui-ci ne peut être diagnostiqué que par des évaluations standardisées dont la passation nécessite que l'enfant soit suffisamment grand. En cas de TDI avéré, un diagnostic distinct de trouble du langage peut éventuellement être posé "si les déficits du langage sont clairement au-delà des limitations intellectuelles". (« American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.) », s. d.)

Principales étapes du développement de l'enfant de la fin de la 1^{re} année à la 4^e année (d'après Tourrette et Guidetti, 2008 et le test Brunet-Lézine (Josse, 1997)).

Âge	Posture/motricité	Manipulations	Communicatif et social
2-3 mois	Relève la tête, suit une cible des yeux.	Tient fermement le hochet.	Vocalise, sourit.
4-5 mois	Tient assis avec un léger soutien. Debout, soutenu sous les bras, supporte une partie de son poids.	Secoue le hochet en le regardant, tend la main et saisit un cube.	Exprime de façon différenciée plaisir, déplaisir, colère ou joie. Sourit à son image dans le miroir, différencie visages familiers et étrangers.
6-7 mois	Couché sur le dos attrape ses pieds. Tient brièvement assis sans soutien.	Tient un objet dans chaque main.	Réagit à son nom, fait des vocalises variées, joue à coucou et à jeter ses jouets.
8-9 mois	Se retourne du dos sur le ventre, tient assis sans soutien, se tient debout avec appui.	Manipule les objets de façon de plus en plus fine. Retrouve un objet caché sous une serviette.	Réagit aux mots familiers. Emet des syllabes redoublées.
10-12 mois	Se retourne sur le dos, se met assis seul puis se met debout avec appui, ensuite seul. Marche avec aide.	Met un objet dans un autre et le retire, enfle des anneaux. Gribouille un peu sur démonstration.	Dit un mot de 2 syllabes. Secoue la tête pour dire « non ». Jargonne de façon expressive.
14-17 mois	Marche seul, monte un escalier à 4 pattes, pousse un ballon du pied.	Fait un gribouillage sur ordre. Boit seul et mange seul à la cuiller.	Montre du doigt ce qu'il désire. Produit ses premiers mots.
20-24 mois	Donne un coup de pied dans le ballon, court. Monte et descend un escalier sans alterner les pieds. Acquisition de la propreté diurne.	Empile des cubes. Place des formes simples d'encastrement. Tourne les pages d'un livre. Joue à faire semblant.	Explosion du vocabulaire. Production de « phrases » de 2 mots, puis de 3 mots. S'identifie dans le miroir. Utilise son prénom.
30 mois	Monte l'escalier seul en alternant les pieds.	Tour de 8 cubes. Imité un trait vertical et un trait horizontal. Enfile seul ses chaussettes ou chaussons.	Nomme des objets, utilise les pronoms. Comprend des prépositions de lieu.
36 mois	Pédale sur un tricycle. Attrape un ballon bras tendus.	Habille une poupée. Copie un rond. Commence à utiliser des ciseaux à bouts ronds. S'habille presque seul.	Progrès importants en expression verbale. Nomme les couleurs. Utilise le « je » et des phrases de type Sujet + Verbe + Complément.
48 mois	Descend seul l'escalier en alternant les pieds. Attrape un ballon, bras fléchis. Debout, lance un ballon. Propreté nocturne.	Se lave seul les mains. Utilise une fourchette. Copie un carré à 4 ans (un triangle à 5 ans et un losange à 6 ans).	Produit des phrases de plus en plus complexes. Conjugue les verbes. Marquage verbal du temps (prépositions temporelles, indications de futur).

Table 6 : Principales étapes du développement de l'enfant jusqu'à 4 ans

(b) Communication, langage, parole et leurs troubles

Selon le DSM-5, la communication "inclut tout comportement verbal ou non verbal (qu'il soit intentionnel ou non) qui influence le comportement, les idées ou les attitudes d'un autre individu".

Le langage désigne "l'utilisation d'un système conventionnel de symboles (comme les mots parlés, la langue des signes, les mots écrits, les images) d'une manière régie par des règles pour la communication". Il a deux versants, l'un réceptif, qui permet la compréhension, l'autre expressif, qui dépendent de mécanismes différents et évoluent de manière asynchrone au cours du développement (« American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.) », s. d.) (Plaza, 2014).

Les linguistes distinguent classiquement cinq composantes du langage :

- la phonologie, qui se rapporte à la perception et à l'utilisation des unités de sons, appelées phonèmes, et aux règles de prononciation
- la morphologie, qui fait référence aux plus petites unités de signification de la langue, appelées morphèmes (mots simples ou éléments de mots), et à la connaissance des règles concernant leur combinaison (préfixes, suffixes...)
- la syntaxe, qui désigne l'organisation des mots en phrases
- la sémantique, qui renvoie au sens du langage et inclut le lexique
- la pragmatique, qui désigne la capacité à utiliser et adapter le langage à un contexte

(Elleberg, AQNP.ca, Trouble Développementale du Langage ; Long Island Speech and Myofunctional Therapy (site) ; The Components of Language and Reading Instruction, Chap 5)

La parole "correspond à la production expressive de sons et comprend l'articulation, la fluidité, la voix et la qualité de résonance" (DSM-5, 2013).

Troubles du langage

Du point de vue des professionnels non spécialistes, la classification et la description des troubles du langage (et, plus généralement, des troubles des apprentissages) et de leur retentissement fonctionnel, telles qu'elles sont proposées par les ouvrages de références et par les spécialistes, peuvent revêtir un caractère très complexe qui ne favorise pas toujours les échanges interdisciplinaires sur cette thématique. On soulignera, en particulier, les nombreuses modifications successives de la terminologie descriptive de ces troubles et l'hétérogénéité des définitions correspondantes.

Dans le DSM-5, les troubles de la communication, inclus dans la grande catégorie des troubles du neurodéveloppement, comprennent cinq entités :

- le trouble du langage (au sens strict)

- le trouble de la phonation (traduction du terme anglais "*Speech Sound Disorder*" considérée comme impropre par plusieurs professionnels, qui lui préfèrent le terme de "trouble des sons de la parole")

- le trouble de la fluidité débutant dans l'enfance (bégaiement)

- le trouble de la communication sociale

- les troubles de la communication non spécifiés

Nous détaillerons plus particulièrement les deux premières entités.

Le trouble du langage tel que défini dans le DSM-5, ou trouble développemental du langage (TDL), plus connu sous le nom de trouble spécifique du langage ou de dysphasie, consiste en des difficultés d'acquisition et d'utilisation du langage dues à des défauts de compréhension ou de production du vocabulaire, de la structure des phrases et du discours. Les modalités réceptive et expressive peuvent être touchées de façon très différente chez un même individu. Les enfants présentant un tel trouble peuvent paraître timides ou réticents à parler. Le trouble du langage, en particulier dans le cas des déficits expressifs, peut s'accompagner d'un trouble des sons de la parole. Les troubles sensoriels ou autres conditions médicales susceptibles d'expliquer les difficultés de langage sont présentés comme des diagnostics différentiels du trouble du langage ; il est toutefois mentionné qu'un diagnostic de trouble du langage peut être posé en cas de troubles sensoriels ou de handicap intellectuel, lorsque ceux-ci ne suffisent pas à expliquer une atteinte langagière considérée comme trop sévère (DSM-5, 2013).

Le trouble des sons de la parole (TDSP) désigne un trouble de l'articulation des phonèmes ; pour être correcte, celle-ci requiert d'une part la connaissance des sons, d'autre part la capacité à coordonner les mouvements des articulateurs (la mâchoire, la langue et les lèvres), la respiration et la vocalisation pour produire le langage. La parole doit être intelligible chez un enfant de 4 ans. Lorsqu'il existe un trouble lié à une difficulté de coordination des articulateurs, d'autres fonctions peuvent également être atteintes (mastication, fermeture buccale, mouchage) (DSM-5, 2013). On peut distinguer au sein des TDSP le trouble phonologique, le trouble articuloire, la dyspraxie verbale et la dysarthrie développementale (Ghiglione, 2022).

D'après l'étude populationnelle de Norbury et collaborateurs, les troubles du langage au sens large affecteraient près de 10 % des enfants de quatre à cinq ans ; l'étude distingue les troubles développementaux du langage (TDL), qui touchent 7,6 % de la population analysée, des troubles du langage associés à une déficience intellectuelle ou à une autre condition médicale (trouble auditif ou visuel, trouble du spectre autistique,...), qui concernent 2,3 % des enfants de cette tranche d'âge (Norbury et al. 2016) (Breault et al. 2019).

Le récent projet international consacré aux troubles du langage, baptisé CATALISE (*Criteria and Terminology Applied to Language Impairments: Synthesising the Evidence*) comportait deux volets : le premier était dédié à l'identification de ces troubles chez l'enfant et le second, partant du constat d'une absence de consensus quant aux termes et définitions employés et de ses conséquences sur la prise en charge, visait notamment à adopter une terminologie commune pour les troubles du langage (Bishop et al. 2017). L'ensemble du projet a abouti à des recommandations qui ont ensuite été adaptées en langue française ((Breault et al. 2019) au Québec, (Petit 2020) en France). Une liste d'indicateurs d'un développement atypique du langage, de la parole ou de la communication est proposée (Figure 32). Il est précisé que le trouble du langage doit être identifié quelles que soient les compétences non verbales de l'enfant ; en effet, celles-ci ne sont pas directement corrélées aux aptitudes verbales et "le QI non verbal est un pauvre prédicteur du potentiel et de la réponse à l'intervention et n'est pas associé à un profil particulier" (Petit 2020).

Dans le syndrome de Floating-Harbor, on retiendra la plupart des items en lien avec le langage expressif : absence de babillage, de mots, d'énoncés à plus de deux éléments à 1, 2 et 3 ans respectivement, inintelligibilité de l'enfant. La compréhension, bien que souvent atteinte également, est moins déficitaire, et la volonté de communiquer semble préservée.

Le terme de "trouble développemental du langage", préféré aux anciennes dénominations de "trouble spécifique du langage", "trouble primaire du langage" et "dysphasie", doit être réservé à un trouble du langage avec retentissement sur la vie quotidienne sans cause biomédicale connue.

Dans le cas d'une condition biomédicale X clairement identifiée comme causale, on parle de "trouble du langage associé à X", X pouvant désigner, entre autres, une déficience intellectuelle, un TSA, un syndrome génétique tel que la trisomie 21, une surdité, une paralysie cérébrale ou encore une cause acquise, comme un traumatisme crânien ou l'aphasie épileptique acquise.

D'autres atteintes sont considérées comme des comorbidités constituant des facteurs de risque de trouble du langage mais dont le caractère causal n'est pas clairement établi ; elles ne permettent pas d'exclure un diagnostic de TDL, qui ne désigne donc pas nécessairement un trouble du langage isolé. Ces comorbidités incluent le TDAH, les TOC, les troubles de l'apprentissage de la lecture et/ou de l'orthographe, les troubles de la parole, du comportement adaptatif et les troubles émotionnels. A noter que les difficultés pré- ou péri-natales ne sont pas considérées comme un facteur de risque important (Petit 2020).

L'apraxie verbale de l'enfant (AVE), qui ne figure pas dans le DSM-5 mais qui est un diagnostic évoqué dans la littérature ou dans les bilans neuropsychologiques dans le cadre du FHS, est un trouble neurologique du développement moteur de la parole, entraînant des difficultés à reproduire des sons,

des syllabes et des mots en raison de troubles de la planification des mouvements articulatoires (<https://adaptationscolaireefb.wordpress.com/anomalies/apraxie/>)

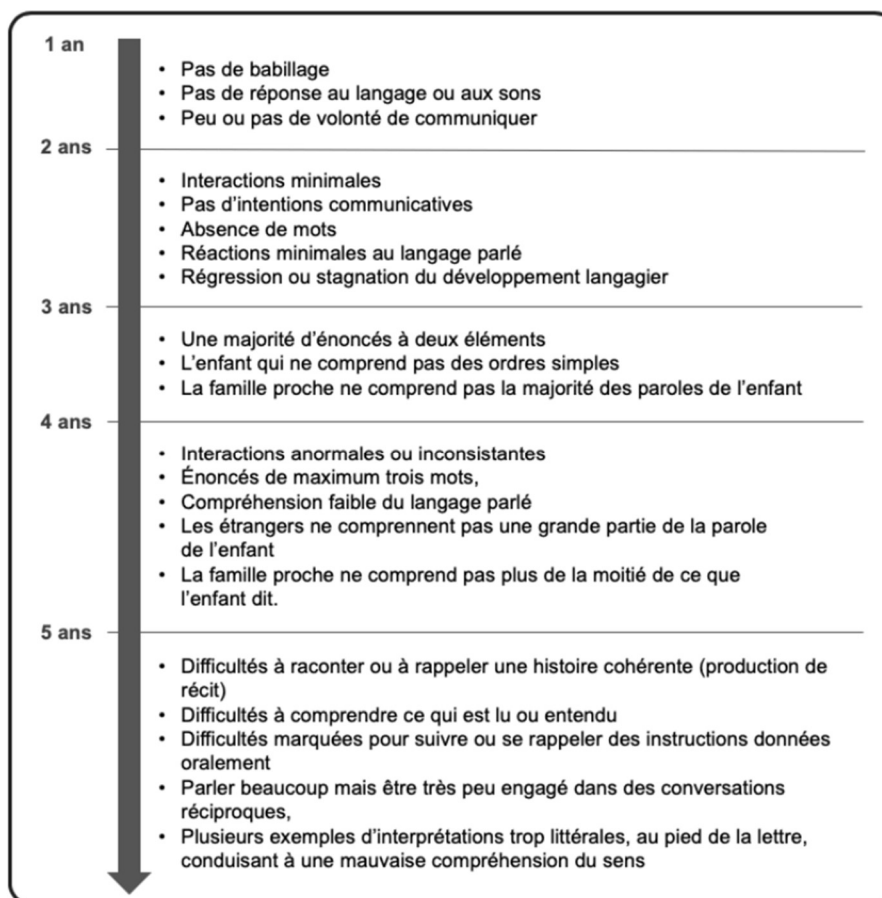


Figure 32 : Indicateurs d'un développement atypique de la parole, du langage ou de la communication (Petit 2020)

(2) Dans le syndrome de Floating-Harbor

Le retard de développement est constant dans le syndrome de Floating-Harbor, avec au minimum un retard de langage expressif, de sévérité variable (Nikkel et al. 2013). L'âge des premiers mots par exemple, qui est rarement rapporté, peut être seulement un peu retardé (18 mois d'âge corrigé chez une enfant née à 25 SA (Wiltshire, Wickremesekera, et Dixon 2005)) ou très tardif (4 ans ½, (Budisteanu et al. 2018).

Nous avons trouvé dans la littérature six publications s'attachant à caractériser le profil neuropsychologique et/ou le trouble du langage dans le syndrome de Floating-Harbor (Davalos et al. 1996) (Rosen et al. 1998) (Muir, Allard, et Greenberg 1999) (Angelillo, Di Costanzo, et Barillari 2010) (Pouliquen et al. 2012) (Viana Magalhaes 2022). Nous détaillerons trois de ces études.

Une déficience intellectuelle, en général légère, est diagnostiquée chez un certain nombre de patients mais elle n'est pas constante. L'évaluation de ces patients est compliquée par une dissociation assez nette entre les capacités de compréhension et d'expression et, parfois, par une timidité, probablement en grande partie liée à ces difficultés d'expression.

Le travail de Pouliquen et collaborateurs est la seule étude française portant sur le profil neurocognitif et les troubles du langage dans le syndrome de Floating-Harbor. Il s'agit d'une collaboration entre les équipes du CHU de Rouen et de l'Hôpital Necker – Enfants Malades ; publiée en 2012, elle concerne la patiente la plus âgée de notre cohorte, dont le diagnostic n'était pas encore confirmé sur le plan moléculaire mais l'a été depuis. Cette patiente a présenté un retard de développement moteur avec une tenue assise acquise après 9 mois, une marche à 23 mois, et un retard de langage important, en particulier sur le versant expressif : à l'âge de 4 ans, elle ne disait aucun mot, ne prononçait que des bisyllabes et s'exprimait par le regard. À l'âge de 5 ans, elle a bénéficié d'une pharyngoplastie pour une insuffisance vélaire. Elle a suivi une rééducation orthophonique de 4 à 16 ans ; un changement de comportement a été observé rapidement après le début du suivi, l'enfant était plus sociable, volontaire pour s'exprimer verbalement malgré des difficultés d'intelligibilité. La patiente a été évaluée trois fois sur le plan cognitif, à 12, 27 et 31 ans. Les deux premières évaluations, par les échelles WISC (*Wechsler Intelligence Scale for Children*) puis WAIS (*Wechsler Adult Intelligence Scale*) ont conclu à un fonctionnement intellectuel dans la zone très faible (QI 56) avec des scores verbaux et de performance homogènes. La dernière évaluation a mis en évidence une dissociation de ces deux scores, avec de meilleurs scores de performance, situant la patiente dans la zone de fonctionnement limite.

Cette étude a également révélé chez la patiente un syndrome dysexécutif avec des difficultés attentionnelles, ainsi que des troubles visuo-spatiaux sévères malgré des aptitudes perceptives préservées, amenant les auteurs à faire l'hypothèse d'une altération des voies occipito-pariétales, tandis que les voies occipito-temporales, impliquées dans l'identification perceptive et l'information sémantique, seraient préservées (Pouliquen et al. 2012) .

Rosen et collaborateurs présentent l'évaluation détaillée d'une mère et de sa fille pour lesquelles il existe une suspicion clinique de syndrome de Floating-Harbor, malheureusement non confirmée. Si la morphologie de la fille ne nous paraissait pas typique, celle de la mère lorsqu'elle était enfant est plus convaincante et la description du profil langagier et cognitif semble assez compatible avec ce diagnostic. Les troubles du langage se sont améliorés chez la mère (qui a cependant une voix nasonnée) mais sont encore marqués chez sa fille de 5 ans, qui présente un taux d'intelligibilité de seulement 50 % avec des erreurs caractéristiques d'apraxie verbale. L'évaluation conclut également à la présence de

difficulté plus globales affectant les capacités attentionnelles, visuo-spaciales et du raisonnement mathématique (Rosen et al. 1998).

Le langage dans le FHS est caractérisé par une inintelligibilité liée à une insuffisance vélaire, responsable d'une rhinolalie, et à des difficultés d'articulation, souvent décrites comme une apraxie verbale ; une immobilité palatine a été suspectée, chez certains patients, dont la patiente rapportée par Muir et collaborateurs, de contribuer à ces difficultés. Ces auteurs se sont intéressés au trouble du langage et à sa rééducation chez une patiente dont le phénotype est typique, présentant un retard marqué du langage expressif et des troubles compatibles avec un diagnostic d'apraxie verbale, des difficultés oro-motrices, une grande variabilité dans les erreurs articulatoires. A l'âge de 3 ans et demi, elle disait 4 mots, pointait du doigt et hochait la tête pour dire oui ou non. Elle pouvait montrer de l'agressivité envers ses pairs. Elle a bénéficié, à partir de l'âge de 4 ans, d'une rééducation par intervention naturelle en langage visant à encourager le développement du langage dans des situations pratiques du quotidien. Un travail a été fait sur le développement de la mobilité linguale, quelques signes ont été introduits pour aider à la communication. À l'âge de 5 ans, la patiente associait des mots, à 5 ans 10 mois elle était capable de faire des phrases de 4 ou 5 mots et à la dernière évaluation à 8 ans 9 mois, son intelligibilité était de 80 %, elle avait acquis la lecture avec une compréhension satisfaisante.

Ces cas illustrent l'importance d'une rééducation précoce et adaptée, visant notamment à améliorer l'intelligibilité du langage, en travaillant les capacités oro-motrices, et à développer parallèlement des méthodes alternatives de communication par des signes ou des pictogrammes, telles que le Makaton.

Une agitation et des difficultés attentionnelles sont très souvent rapportées chez les patients. Une timidité, un retrait social, des stéréotypies peuvent être présents mais il est rare qu'un diagnostic formel de trouble du spectre autistique soit posé.

Le développement moteur est souvent décrit comme étant dans les limites de la normale (Nowaczyk, Nikkel, et White 2022) bien que de nombreux patients présentent un certain retard de motricité globale, puis des difficultés en motricité fine.

b) Microcéphalie

La microcéphalie est définie par un périmètre crânien (PC) inférieur à – 2 déviations standard pour l'âge et le sexe (Hanzlik et Gigante 2017). Comme pour les autres paramètres de croissance, des seuils différents sont parfois adoptés.

En période néonatale, le périmètre crânien n'est pas toujours précisé ; il est le plus souvent normal dans le syndrome de Floating-Harbor mais une microcéphalie congénitale est possible (Muir, Allard, et Greenberg 1999).

En période post-natale, bien qu'elle ne fasse pas partie des signes cardinaux du syndrome, la microcéphalie n'est pas rare et peut être sévère (par exemple, un homme adulte de la cohorte de Nikkel et collaborateurs a un PC de 50 cm soit $\ll -3$ DS ; (Nikkel et al. 2013)). Un cas de variabilité intrafamiliale est rapporté, avec une mère ayant un PC normal à -1 DS et sa fille, née avec un PC normal (20^{ème} p.), présentant une microcéphalie progressive, à -3 DS à 4 ans et demi (Arpin et al. 2012))

La revue de Zhang et collaborateurs indique une fréquence de 10/67 (14,5 %) chez les patients d'origine dite occidentale, et de 6/7 dans la série de patients chinois (Zhang et al. 2019). Cette variabilité pourrait être due à une hétérogénéité dans les définitions considérées ou les courbes utilisées (entre les deux groupes ou à l'intérieur du groupe « patients occidentaux », qui rassemble des descriptions variées de la littérature), ou encore à une simple fluctuation d'échantillonnage.

c) Epilepsie

L'épilepsie est considérée comme un symptôme rare dans le FHS d'après le résumé clinique présenté dans OMIM. Nowaczyk et collaborateurs la rapportent chez 7 patients sur 73 (Nowaczyk, Nikkel, et White 2022). Nous avons pu recueillir dans la littérature les éléments résumés dans la table 7.

Une épilepsie est mentionnée chez 10 patients sur les 110 pour lesquels le diagnostic est confirmé, soit 9,1 % (nous avons exclu les deux patients ayant présenté des crises dans les suites d'une rupture d'anévrisme et le patient ayant présenté une crise fébrile à l'âge de 3 mois). Aucune précision n'est apportée concernant le type de crises ; une patiente avait une épilepsie réfractaire ayant nécessité l'instauration d'un régime cétogène, qui s'est révélé efficace (Shields, Peppas, et Rosenberg 2019).

Sur les 7 patients rapportés par Homma et collaborateurs, celui présentant une épilepsie est l'un des deux patients pour lesquels les auteurs indiquent ne pas avoir évoqué cliniquement un FHS du fait de la présence de signes atypiques, à savoir chez lui, cette épilepsie, dont on ne connaît pas les caractéristiques, associée à des anomalies de la ligne médiane : fente palatine, hypothyroïdie centrale et le niveau d'IGF-1 le plus bas de leur série avec cependant une région hypothalamo-hypophysaire anatomiquement normale (Homma et al. 2019). On note que ce patient est le seul de l'article dont la déficience intellectuelle soit sévère, tous les autres ayant une déficience légère ou un niveau cognitif limite ; il est aussi le seul pour lequel la morphologie faciale est indiquée comme non typique dans le tableau clinique (pas de photographies). L'analyse par séquençage d'exome a pourtant mis en évidence la variation pathogène majoritaire dans le FHS ; ce diagnostic n'est donc pas remis en cause. On ne sait

pas s'il existe ou non une consanguinité mais il n'est mentionné aucun autre variant qui expliquerait mieux l'atteinte de la ligne médiane et la sévérité globale du phénotype, ce qui est en faveur d'un cas sévère entrant dans le cadre de l'expressivité variable du syndrome de Floating-Harbor.

Les trois cas dans lesquels le diagnostic n'est pas confirmé mais typique apportent des précisions quant au type d'épilepsie : l'un des patients présente des signes d'épilepsie focale, sur un EEG réalisé semble-t-il de façon systématique dans le cadre du bilan effectué à l'issue de la consultation (article original en turc, traduit par ChatGPT) ; les deux autres patientes ont développé, dans la petite enfance, une épilepsie généralisée de type épilepsie-absence.

Diagnostic confirmé				
Publication	Sexe	Diagnostic moléculaire (NM_006662.3)	Epilepsie ou crises – Précisions cliniques	ATCD familiaux d'épilepsie
Menzies et al., 2020 P1	F	c.7275_7276delAC, p.Pro2426Thrfs*16	35 ans : épisode de raideur et perte de contact sur rupture d'anévrisme	ND
Menzies et al., 2020 P2	M	c.7303C>T, p.Arg2435*	CTCG 9 mois après embolisation d'un anévrisme	ND
Shields et al., 2019	F	c.7557T>A, p.Cys2519*	5 ans : Epilepsie réfractaire sans récurrence de crise sous régime cétogène depuis 4 ans	ND
Zhang et al., 2019	M	c.7189G > T, p.Glu2397*	Une crise fébrile à 3 mois	ND
Homma et al., 2019	M	c.7330C>T, p.Arg2444*	- Epilepsie, sans précision - Atteinte de la ligne médiane	ND
Le Goff et al., 2013 (patiente 23 de notre série)	F	c.7863dup, p.Gln2622fs*8	Epilepsie ayant débuté à 7 ans	<i>A priori</i> non
Nikkel et al., 2013	?	Confirmé	Epilepsie chez 6 patients sur 52, sans précision	ND
Arpin et al., 2011 (mère) – Nikkel et al., 2013	F	c.7165G>T, p.Glu2389*	Epilepsie ayant débuté à l'âge adulte jeune, traitée par valproate de sodium	ND
Diagnostic non confirmé				
Publication	Sexe	Précisions concernant le diagnostic	Epilepsie ou crises – Précisions cliniques	ATCD familiaux d'épilepsie
White et al., 2010 P7	M	Douteux (analyse SRCAP négative)	Crises d'épilepsie, sans précision	ND

Koçak et al., 2010	M	Typique	- EEG à 12 ans : signes d'épilepsie focale dans les régions frontale et pariétale - IRM : anomalies de la substance blanche périventriculaire	ND
Paluzzi et al., 2008 – Menziés et al., 2020 P3	F	Typique	- A 4 ans, diagnostic de petit mal épileptique (absences) traité par ethosuximide (ZARONTIN) - A 22 ans, rupture d'anévrisme traitée par embolisation	ND
De Benedetto et al., 2004	M	Incertain	Un épisode de convulsions à 9 ans	ND
Muir et al., 1999	F	Typique	- Prématurité 36 SA - Petit mal épileptique (absences) ayant débuté dans la petite enfance	Epilepsie chez la mère
Rosen et al., 1998 (mère)	F	Incertain	- 2 crises fébriles avant 18 mois - une crise tonico-clonique à 17 ans - doute (clinique et EEG) sur crises à 19 ans - Pas d'autre évènement	Un ATCD éloigné d'épilepsie

Table 7 : Epilepsie et crises convulsives chez les patients présentant un FHS

d) Atteinte vasculaire cérébrale

Plusieurs *case reports* sont consacrés à la description d'anomalies vasculaires cérébrales chez des patients ayant un syndrome de Floating-Harbor.

Le premier, publié en 2008 par une équipe britannique, rapporte une patiente de 22 ans (Figure 33 ; le diagnostic n'est pas confirmé mais nous paraît certain d'après les photographies et l'ensemble de la description clinique) qui a présenté des céphalées brutales associées à des vomissements et à une raideur de nuque (Paluzzi et al. 2008). Suite à la mise en évidence d'une hémorragie intraventriculaire au scanner, l'angiogramme réalisé a révélé un anévrisme à la bifurcation de la carotide interne gauche qui a été traité par embolisation avec des suites simples. L'angiographie par soustraction numérique (DSA pour *Digital Substraction Angiogram*) a montré que la portion distale de la carotide interne était fenestrée, ce qui constitue une variante anatomique rare de la vascularisation cérébrale, résultant d'une fusion incomplète des vaisseaux primitifs et dite non pathologique ; cependant, des associations entre artères cérébrales fenestrées et malformations artérioveineuses cérébrales, accidents vasculaires cérébraux et anévrismes sont suggérées par plusieurs études (Van Rooij et al. 2009) (Uchino et al. 2001) (Ye et al. 2021). Il est précisé que cette patiente avait présenté une ostéochondrite de hanche à l'âge de 15 ans.

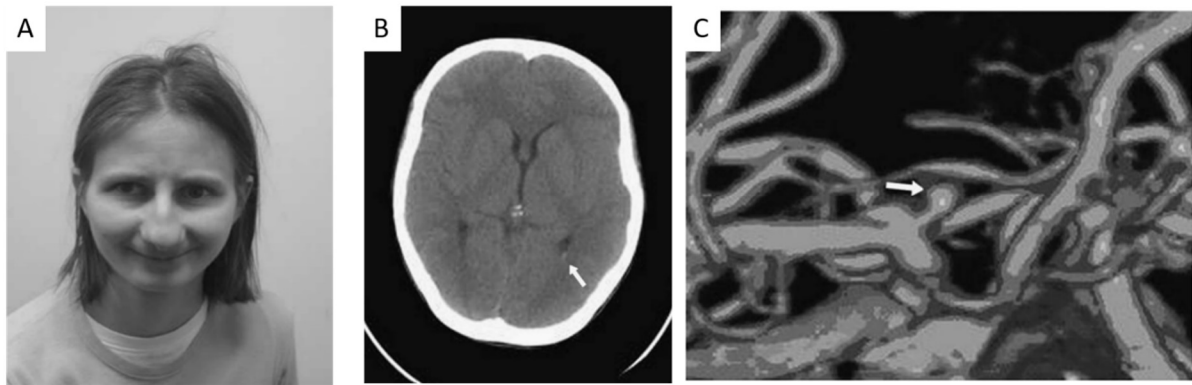


Figure 33 : Patiente de 22 ans porteuse d'un FHS (diagnostic clinique) présentant un anévrisme carotidien rompu (Paluzzi et al. 2008)

B. Scanner cérébral montrant un saignement dans la corne occipitale du ventricule latéral gauche.

C. Angioscanner révélant un anévrisme de la partie terminale de la carotide interne gauche.

Coughlin et collaborateurs rapportent un cas de moya-moya associé à un anévrisme non rompu de l'artère basilaire, révélé par un engourdissement de l'hémiface et du bras gauches, des céphalées et des vomissements, chez une patiente de 35 ans, hypertendue, dont le diagnostic a été confirmé (Coughlin, Miller, et Schuette 2017).

Menzies et collaborateurs reprennent la description de ces deux patientes et y ajoutent deux cas confirmés, également associés à une hypertension ayant débuté à l'âge adulte : une patiente décédée à 35 ans d'une hémorragie cérébrale attribuée à la rupture d'un anévrisme de l'artère cérébrale moyenne (ACM) gauche, et un patient de 34 ans présentant une hémorragie sous-arachnoïdienne et intra-parenchymateuse temporale gauche consécutive à la rupture d'un anévrisme de l'ACM droite.

Une IRM cérébrale réalisée chez un patient de 25 ans, hypertendu, suite à la découverte d'une polykystose rénale, n'a pas mis en évidence d'anévrismes mais des anomalies morphologiques de l'artère cérébrale postérieure (Reschen et al. 2012). Le Goff et collaborateurs décrivent chez une patiente une hypoplasie bilatérale des carotides internes avec occlusion (*Moya-Moya-like*) associée à de multiples infarctus cérébraux et à une leucoencéphalopathie à l'âge de 10 ans (Le Goff et al. 2013).

Enfin, Inoue et al rapportent un patient de 12 ans présentant un antécédent d'ostéochondrite de hanche et un hématome du lobe temporal gauche découvert de façon fortuite à l'IRM, sans anévrisme (Inoue et al. 2020).

Des liens entre l'hypersécrétion de GH par un adénome hypophysaire et la formation d'anévrismes cérébraux ont été évoqués (Curto, 2007) et, comme nous l'avons abordé dans la partie concernant la croissance, une augmentation de la mortalité par hémorragies cérébrales a été constatée chez des patients adultes traités par de fortes doses de GH recombinante dans l'enfance (>50 µg/kg/j). Au moins deux des patients adultes de l'étude de Menzies ont reçu un traitement par GH mais les doses

ne sont pas précisées. Il est intéressant de noter que deux patients associent une hémorragie intracrânienne et une ostéochondrite de hanche, qui n'est pas très fréquemment rapportée.

e) *Anomalies cérébrales non vasculaires*

Nous avons trouvé dans la littérature un cas de légère hypoplasie du corps calleux (Milani et al. 2018) et un patient avec des anomalies hypophysaires (Zhang et al. 2019).

Une fillette de 3 ans, pour laquelle la confirmation diagnostique n'est pas mentionnée, présente une malformation de Chiari de type I (Kurzbuch et Magdum 2016).

f) *Fossette sacrée - Dysraphisme*

La présence d'une fossette sacrée est rapportée une fois, sans anomalie à l'examen neurologique, chez une patiente de 5 ans ½, ayant un diagnostic clinique convaincant de syndrome de Floating-Harbor (Lacombe et al. 1995). Le fait que plusieurs patients de notre cohorte présentent une fossette sacro-coccygienne laisse penser que cette particularité n'est pas toujours mentionnée, même lorsqu'elle est présente, dans les cas publiés.

Une fossette sacrée peut être le signe d'un dysraphisme sous-jacent (anomalie de fermeture du tube neural) mais ce risque est faible si la fossette est simple, c'est-à-dire unique, non associée à un autre signe cutané tel qu'un appendice ou une touffe de poils, petite (< 5mm) et située à moins de 2,5 cm de l'anus. Dans le cas contraire, une imagerie médullaire est recommandée (Depallens et al. 2016).

Trois cas de dysraphisme sont rapportés dans le FHS à notre connaissance, chez un patient dont le diagnostic est confirmé et deux patientes sans diagnostic moléculaire mais au phénotype typique :

- un patient avec moelle attachée basse (Guo et al. 2014)
- une patiente de 9 ans présentant un *spina bifida occulta* en S1 (Midro et al. 1997)
- une patiente de 7 ans, née extrême prématurée à 25 SA et 845 g, traitée par hormone de croissance à partir de l'âge de 3 ans et demi, pendant 14 mois, pour un retard de croissance sévère à – 5 DS (Wiltshire, Wickremesekera, et Dixon 2005), a commencé à présenter à l'âge de 6 ans des troubles sphinctériens suivis de troubles de la marche ; une IRM médullaire a mis en évidence une moelle attachée basse, en L3, associée à un petit lipome du filum terminal (fin prolongement fibreux reliant le cône terminal de la moelle épinière au coccyx).

Les lipomes du filum terminal font partie des dysraphismes fermés ; ils résultent d'une infiltration adipeuse consécutive à une anomalie embryologique, au moment de la neurulation secondaire. Cette infiltration entraîne l'épaississement et la perte d'élasticité du filum terminal, ce qui peut empêcher la rétraction médullaire relative qui se produit normalement au cours de la croissance, et aboutir à une moelle attachée basse (sous le niveau discal L2-L3), qui subit alors un étirement

progressif entraînant des troubles neurologiques évolutifs. Une moelle attachée basse peut résulter d'un autre type de dysraphisme ou d'une autre affection telle qu'une tumeur.

Wiltshire et collaborateurs émettent l'hypothèse que l'accélération de la croissance liée au traitement par GH a précipité chez cette patiente l'apparition d'un syndrome de la moelle attachée dans un contexte de dysraphisme sous-jacent, comme cela a été rapporté chez des enfants présentant une myéломéningocèle. Ils préconisent donc un examen neurologique régulier des membres inférieurs chez les enfants porteurs de FHS, en particulier au cours du traitement par GH et dans les suites de celui-ci (Wiltshire, Wickremesekera, et Dixon 2005).

g) Neuro-ophtalmologie

Le strabisme est récurrent, rapporté par Zhang et collaborateurs chez 21% des patients (Zhang et al. 2019) (voir Atteintes ophtalmologiques).

Comme nous l'avons indiqué dans la description de la morphologie faciale des patients, plusieurs cas de ptosis sont rapportés, et d'autres sont identifiables sur les photographies.

Un cas de nystagmus est mentionné, sans plus de détails (Nikkel et al. 2013).

4. Atteinte ORL

L'atteinte ORL est extrêmement fréquente ; elle se manifeste le plus souvent par des otites séro-muqueuses récurrentes et une insuffisance vélaire ; des fentes sont également décrites.

a) Otites séro-muqueuses

Leur fréquence dans la cohorte de Nikkel et collaborateurs est de 6/52, ce qui paraît assez faible par rapport aux observations que nous avons pu réaliser. Ces otites peuvent entraîner une surdité de transmission, fluctuante, dont l'évaluation est difficile, et nécessiter la pose d'aérateurs transtympaniques, parfois à de nombreuses reprises (Sirpa Ala-Mello et Peippo 2004).

Sur 73 patients, Nowaczyk et collaborateurs identifient 7 cas de surdité, dont un en lien avec une anomalie cochléaire. Nous avons trouvé deux cas, non confirmés mais typiques, présentant une anomalies ossiculaire responsable d'une surdité de transmission. (Nowaczyk, Nikkel, et White 2022) (Muir, Allard, et Greenberg 1999) (Hendrickx et al. 2010)

b) Insuffisance vélaire

L'insuffisance vélaire, qui correspond à une incapacité du voile à fermer l'espace rhinopharyngé, peut avoir des conséquences sur la phonation, la déglutition, la respiration et l'audition (Rouillon et al. 2009). Elle est responsable d'une rhinolalie ouverte, due à une fuite d'air par le nez lors

de la parole, très fréquemment décrite dans le syndrome de Floating-Harbor. Une intervention chirurgicale peut être nécessaire.

c) *Fentes*

Quelques cas de fentes sont rapportés, de tous types :

- Fente labiale bilatérale chez un patient porteur d'un variant de l'exon 34 de *SRCAP* non précisé (Ko et al. 2020)
- Fente labiale/pseudofente chez deux patients de l'étude de Nikkel et collaborateurs
- Fentes palatines ou sous-muqueuses (Homma et al. 2019) (Ercoskun et Yuce-Kahraman 2021)
- Fente labio-palatine (Viana Magalhaes 2022)

d) *Autres*

Un cas d'atrésie des choanes est mentionné, sans précision (Nikkel et al. 2013).

Si les atteintes ORL ne suffisent pas à expliquer le retard de langage, elles peuvent y contribuer. Elles sont fréquentes, il est donc fondamental de les dépister afin de ne pas majorer les difficultés.

5. *Atteintes cranio-faciale, maxillaire et dentaire*

a) *Craniosténoses*

Comme nous l'avons mentionné dans la description morphologique des patients, quelques craniosténoses ou anomalies des sutures sont rapportées, chez des cas confirmés (Kehrer et al. 2014) (Amita et al. 2016) ou non (Hersh et al. 1998), et d'autres sont visibles sur certaines photographies. Il s'agit principalement de trigonocéphalies ou, de façon moins marquée, de saillies de la suture métopique, et de dolichocéphalies.

b) *Hypoplasie ou rétrusion maxillaire et troubles de l'articulé dentaire*

De façon surprenante, une hypoplasie maxillaire (ou hypomaxillie, correspondant à un maxillaire trop étroit et trop en arrière) ou une rétrusion maxillaire, sont peu mentionnées dans la littérature alors qu'elles sont présentes chez plusieurs patients de notre cohorte.

Elle est décrite chez un patient n'ayant pas reçu de diagnostic moléculaire mais dont la présentation est typique (Sirpa Ala-Mello et Peippo 2004) (Figure 34, en haut) et rapportée par une équipe américaine chez un autre patient ayant une histoire de fente labiale bilatérale opérée en Mongolie et porteur d'une variation non précisée de l'exon 34 de *SRCAP*, supposée *de novo* par les

auteurs (Ko et al. 2020) (Figure 34, en bas). Ces derniers discutent la possibilité que l'hypoplasie maxillaire soit consécutive à la réparation des fentes, la cicatrisation étant susceptible d'entraver la croissance du maxillaire et ce, de la même manière que la chirurgie soit exclusivement labiale ou labio-palatine (Filho, Normando, et Da Silva Filho 1996).

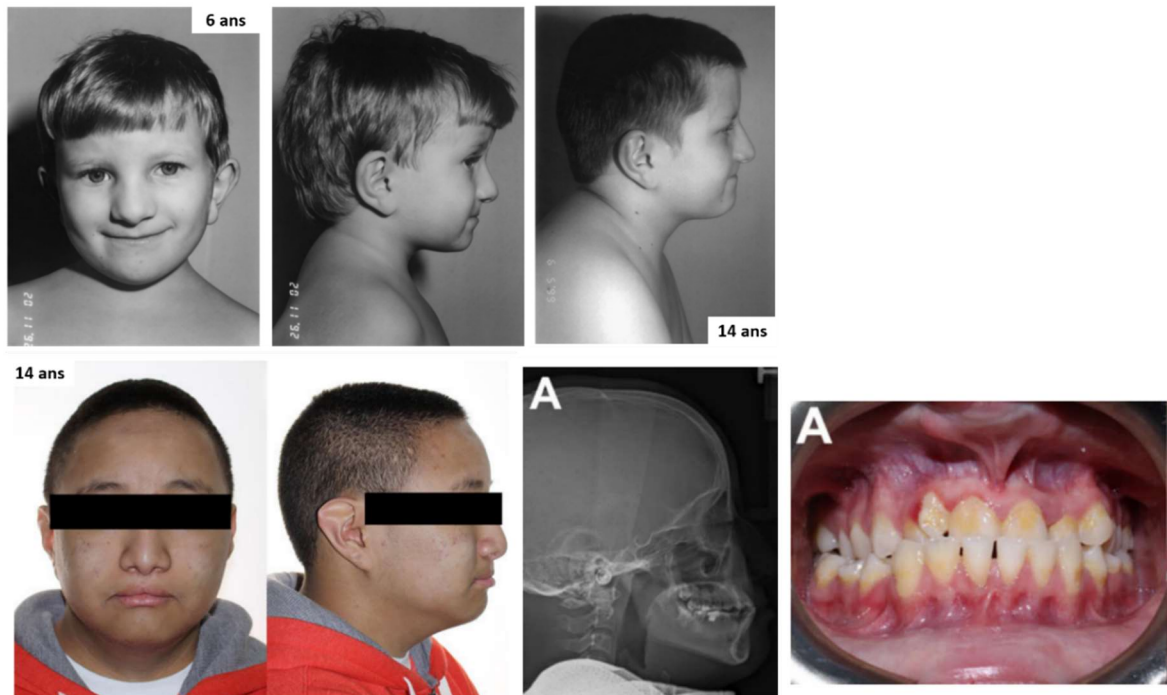


Figure 34 : Rétrusion maxillaire chez deux patients avec FHS

Nous avons contacté cette équipe afin d'obtenir des précisions quant au diagnostic génétique et à d'éventuels nouveaux arguments en faveur d'une rétrusion maxillaire primaire ou secondaire ; nous sommes dans l'attente d'une réponse.

Citons enfin ce cas d'hypoplasie maxillaire chez un patient coréen issu d'une grossesse gémellaire et dont la sœur jumelle est indemne de FHS (Figure 35). Tous deux présentent un trouble de l'articulé dentaire de type classe III squelettique, avec inversion, mais ce trouble est moins marqué chez la sœur, dont le maxillaire est normal.

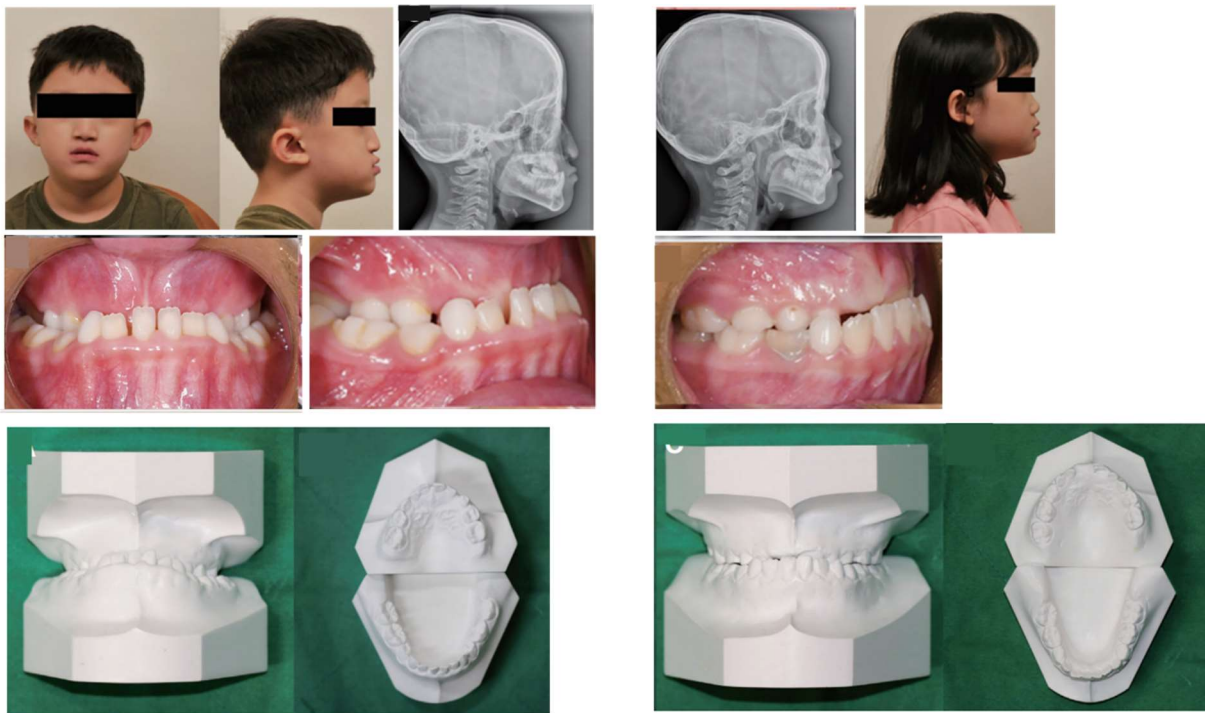


Figure 35 : Troubles de l'articulé dentaire chez un patient avec FHS et sa sœur jumelle, associés à une hypoplasie maxillaire chez le patient

Les aspects caractéristiques de philtrum court et de lèvre supérieure fine, particulièrement marqués au sourire, sont peut-être à mettre en relation avec un certain degré d'hypoplasie maxillaire qui, comme le décrit le Dr Olimpo, est responsable d'un enroulement de la lèvre supérieure en dedans du fait du déficit osseux et du support insuffisant des incisives maxillaires. Sur le profil, la rétrusion de la lèvre supérieure est évidente et on a une impression de prognathisme, qui est relatif (Olimpo 2016).

Une atteinte maxillaire de type hypoplasie ou rétrusion est un facteur de risque de syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS), qui doit donc être recherché.

c) Anomalies mandibulaires

Le micrognathisme, le rétrognathisme et le prognathisme sont rapportés. Chez le patient présenté sur la figure 14, en haut, un vrai prognathisme est peut-être associé à l'hypoplasie maxillaire.

d) Anomalies dentaires

Outre les troubles de l'articulé dentaire, les anomalies des dents elles-mêmes sont fréquentes dans le syndrome de Floating-Harbor et peuvent concerner la structure, le nombre, la taille, l'implantation, la cinétique d'éruption dentaire... Sont ainsi rapportés des caries fréquentes (9/48, soit 19 %, selon la revue de Zhang et collaborateurs (Zhang et al. 2019)), des dents petites et/ou espacées (22/51 soit 43 %), un retard d'éruption dentaire avec persistance des dents de lait, des dents

surnuméraires ou au contraires manquantes, jusqu'à l'oligodontie (agénésie d'au moins 6 dents). Quelques-unes de ces anomalies sont représentées sur la figure 36 :

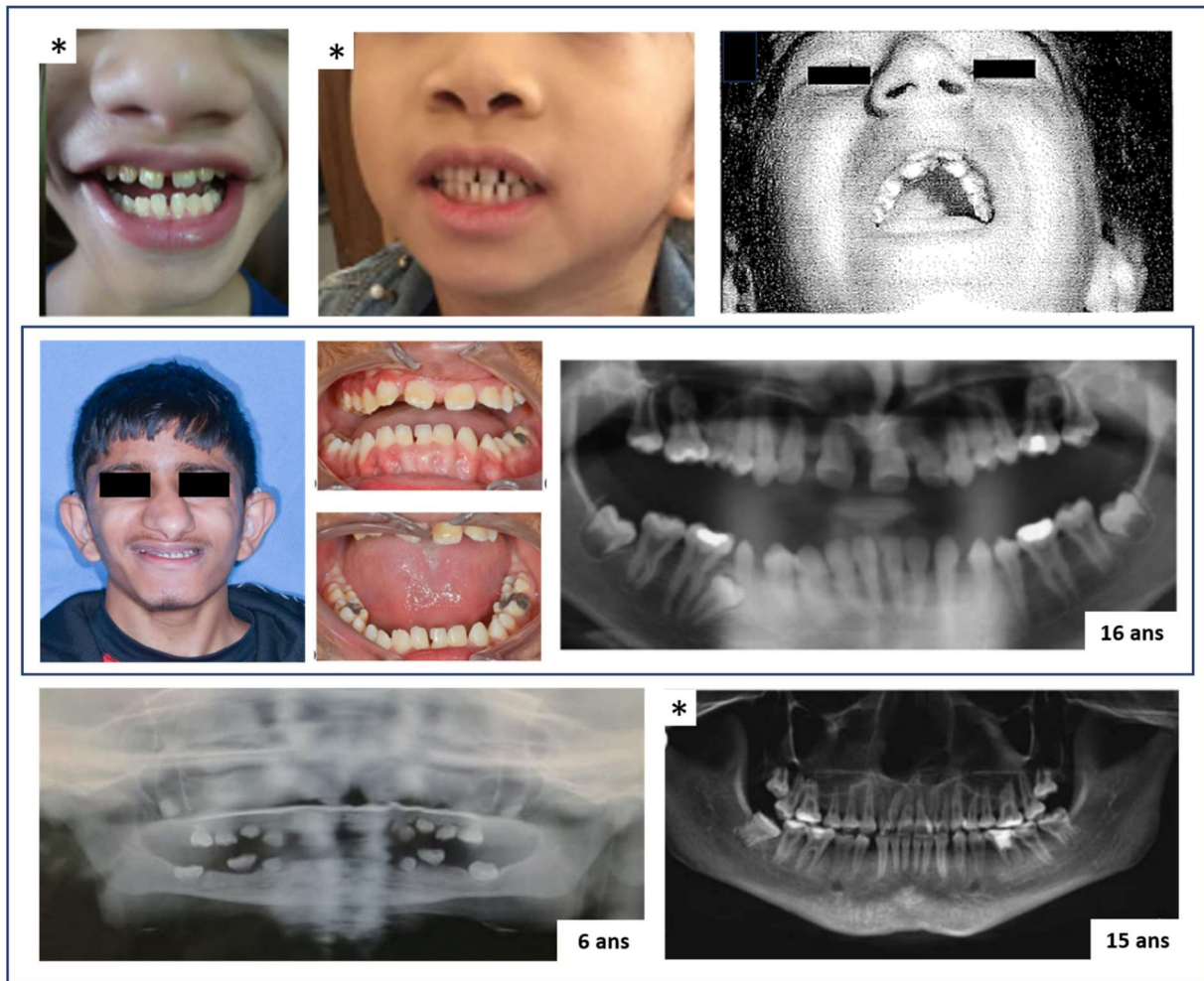


Figure 36 : Anomalies dentaires, cliniques et radiologiques, chez des patients porteurs d'un FHS

Les cas confirmés sont marqués d'un astérisque, les autres sont des cas typiques. On observe des caries, des dents petites, espacées et malimplantées, surnuméraires (Zhang et al. 2019) (Cannavò et al. 2002). Les images du milieu concernent le même patient, dont l'orthopantomogramme (OPG) montre un espacement modéré, une rétention de la 2^{ème} prémolaire inférieure droite et une microdent surnuméraire à sa place (Saeed et Alsayer 2024). En bas à gauche, l'OPG révèle de multiples agénésies dentaires ; en bas à droite, des dents surnuméraires et des racines anormales (Agrawal et al. 2021) (Ko et al. 2020).

6. Atteinte orthopédique

Les anomalies orthopédiques sont assez courantes et variées dans ce syndrome, parfois invalidantes. Compte tenu des observations dans notre cohorte, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à l'ostéochondrite de hanche.

a) *Ostéochondrite de hanche*

L'ostéochondrite de hanche, également appelée nécrose avasculaire de la tête fémorale ou encore maladie de Legg-Perthes-Calvé (LCPD), correspond à une nécrose, partielle ou totale, du noyau épiphysaire proximal du fémur.

Cette maladie touche en moyenne un enfant sur 2000, avec quatre fois plus de garçons que de filles. Elle survient le plus souvent entre 5 et 8 ans et résulterait d'au moins deux épisodes d'ischémie de l'épiphyse fémorale proximale (*double insult*), dont les causes restent mal comprises et sont probablement multifactorielles. De nombreux facteurs de risque sont proposés, parmi lesquels les micro-traumatismes répétés, l'inflammation, l'obésité (*via* des effets à la fois nutritionnels, inflammatoires et mécaniques), l'exposition au tabac, certaines anomalies congénitales ou des facteurs liés à la croissance tels qu'un petit poids de naissance, un retard statural ou un retard d'âge osseux (Leroux, Abu Amara, et Lechevallier 2018) (Rodríguez-Olivas, Hernández-Zamora, et Reyes-Maldonado 2022).

Une implication de l'axe GH-IGF-1 a également été suspectée, du fait de l'observation de LCPD chez des patients traités par GH dans le cadre d'une insuffisance rénale ou d'un déficit en GH ; les études réalisées à partir de la base de données KIGS (Kabi/Pharmacia Pfizer International Growth Study) suggèrent que le risque de LCPD est associé à l'existence d'un déficit en GH et que ce risque n'est pas modifié par l'administration d'un traitement par GH. Par précaution, il est néanmoins recommandé d'interrompre le traitement en cas de survenue d'une LCPD (Haidar et al. 2011) (W. Y. Lim, Germain-Lee, et Dunbar 2020).

A notre connaissance, 4 cas d'ostéochondrite de hanche sont rapportés dans la littérature chez des patients avec FHS (soit 4/110 = 3,6 %) :

Publication	Sexe	Diagnostic moléculaire	Age de survenue, précisions	Traitement GH
Robinson et al., 1988 (P2)	M	Non mais typique	11 ans, ttt chirurgical	Non, traitement de 3a ½ à 6a ½ par fluoxymesterone (stéroïde de synthèse à activité androgène) pour stimuler la croissance
Paluzzi et al., 2008 = Menzies et al., 2020	F	Non mais typique	15 ans, unilatérale	A partir de 6 ans
Milani et al., 2018	F	c.7394delC, p.P2465Efs*10	3 ans 8 mois, bilatérale	Non
Inoue et al., 2020	M	p.Pro2459Leufs*16	- Pendant ttt GH - Découverte fortuite hématoïde à l'IRM	Début à 3 ans ; ↳ suite à LCPD

Table 8 : Cas d'ostéochondrite de hanche chez les patients avec un syndrome de Floating-Harbor

Par ailleurs, quelques patients présentant une dysplasie de hanche révélée par des douleurs sont rapportés ([White et al. 2010](#)).

b) Pseudarthrose congénitale ou hypoplasie claviculaire

La pseudarthrose congénitale de clavicule est une affection rare, plus fréquente chez les filles, le plus souvent unilatérale, avec une nette prédominance droite. Elle correspond à un défaut d'ossification au niveau du tiers médian de la clavicule. Elle est en général bien tolérée mais peut nécessiter une chirurgie.

Nikkel et al rapportent 4 cas d'anomalies claviculaires (pseudarthrose ou hypoplasie) uni- ou bilatérales sur 52 patients. Il s'agit probablement de l'un des signes les plus spécifiques du syndrome de Floating-Harbor. Nous n'avons pas trouvé de cas de pseudarthrose de clavicule dans le syndrome de Rubinstein-Taybi.

c) Autres

Les autres atteintes orthopédiques, outre les anomalies des extrémités déjà décrites, incluent la luxation de la tête radiale, les anomalies de la statique rachidienne, une paire de côtes manquante,, des pieds plats.

Yagi et collaborateurs rapportent un diagnostic de chondrodysplasie ponctuée sans brachytéléphalangie chez un patient japonais présentant des calcifications dans les régions calcanéenne et sacrée à l'âge de 8 mois ainsi qu'une fusion des vertèbres C2 et C3 ([Yagi et al. 2016](#)).

7. Atteinte digestive

a) *Maladie coeliaque*

Il s'agit d'une entité complexe, d'une grande variabilité, pour laquelle des incertitudes diagnostiques, voire des controverses, persistent dans de nombreux cas en pratique clinique. Elle est souvent citée parmi les manifestations possibles du syndrome de Floating-Harbor.

La maladie coeliaque est une entéropathie auto-immune induite par la consommation de gluten - fraction protéique majeure des céréales S-A-B-O-T-E (seigle, avoine, blé, orge, triticale et épeautre) - chez des individus génétiquement prédisposés. Sa forme clinique classique se manifeste chez l'enfant de moins de 5 ans par une diarrhée chronique, un petit appétit, une stagnation pondérale, une distension abdominale, une perte musculaire et des changements d'humeur. Susceptible d'affecter la croissance, elle est aujourd'hui recherchée de façon systématique dans le cadre du bilan d'un retard de croissance.

Sa prévalence est d'environ 1% en population générale dans la plupart des régions du monde avec toutefois quelques variations liées à l'alimentation de base des populations et à la fréquence des haplotypes majeurs de prédisposition (HLA-DQ2 et DQ8). On note une prédominance féminine (*sex ratio* F/M = 1,85). Une augmentation de l'incidence au cours des dernières décennies est rapportée et attribuée d'une part au fait que la maladie soit mieux connue et plus fréquemment recherchée, d'autre part à une augmentation de l'auto-immunité (Catassi et al. 2022) (Rubio-Tapia et al. 2023).

La maladie se caractérise par la présence d'auto-anticorps (anti-endomysium, anti-transglutaminase, anti-gliadine) et l'existence d'une atrophie villositaire à la biopsie duodénale. Cependant, on trouve une grande hétérogénéité dans les critères diagnostiques utilisés, au cours du temps et entre les sociétés de gastro-entérologie pédiatrique américaine et européenne, notamment en ce qui concerne la nécessité ou non de recourir à une biopsie (Turner 2018).

Le régime sans gluten reste, à ce jour, le seul traitement de la maladie coeliaque. Il permet habituellement une restauration de l'architecture normale de la muqueuse intestinale, la disparition des auto-anticorps et des symptômes en quelques mois (Paolella et al. 2022).

Il paraît très difficile d'envisager de confirmer ou d'infirmer une association entre FHS et maladie coeliaque, du fait de sa fréquence, de son caractère multifactoriel et de l'hétérogénéité des méthodes utilisées pour le diagnostic. On peut citer, parmi les premiers cas rapportés, au moins deux cas documentés par une biopsie montrant une atrophie villositaire, et par une normalisation clinique et/ou histologique après quelques mois de régime sans gluten (Robinson et al. 1988) (Chudley et Moroz 1991), ainsi qu'un cas pour lequel l'histologie est dite positive et des anticorps anti-gliadine sont

présents (Houlston et al. 1994). Dans les articles plus récents, les critères qui amènent les auteurs à conclure à la présence ou à l'absence de maladie coeliaque ne sont en général pas précisés.

b) *Autres*

Un reflux gastro-oesophagien et une constipation, associée ou non à une distension abdominale, sont fréquents dans le FHS, dans la littérature comme dans notre série. Ils concerneraient 13 patients sur 52 dans l'étude de Nikkel et collaborateurs, qui mentionne également un cas de rétrécissement colique.

8. *Atteinte cardiaque*

Les anomalies cardiaques concernent 16 patients avec un syndrome de Floating-Harbor confirmé (sur 110, soit 14,5%). Elles sont présentées dans la table 9. Sont rapportés :

- des malformations (n=10 patients, soit 9,1 %) : communication interauriculaire (n=5) et/ou interventriculaire (n=2) ; foramen ovale perméable (n=3), dont la prévalence en population générale adulte est de 15 à 25 % [Himbert et al., 2010] ; persistance de la veine cave supérieure gauche (n=2 dont une associée à une mésocardie), tétralogie de Fallot (n=1), coarctation aortique (n=1) ; on note également un canal artériel persistant en période néonatale, mais l'âge exact et l'évolution ne sont pas précisés
- des insuffisances aortiques légères, sans malformation (n=2)
- des anomalies de structure évolutives : hypertrophie ventriculaire gauche chez un patient avec HTA ; légère dilatation aortique chez un patient de 14 ans ; association d'une dilatation aortique, d'un élargissement ventriculaire et d'un épaissement de la valve aortique avec sténose et insuffisance chez un patient de 6 ans 9 mois ; enfin, une enfant de 10 ans, également incluse dans notre cohorte, présente une dilatation aortique probablement imputable au syndrome de Marfan dont elle est également porteuse (hérité du père)
- un bloc auriculo-ventriculaire de type 1
- un cas de mauvaise progression des ondes R (anomalie électrocardiographique assez fréquente dont la signification n'est pas très claire. Dans une étude rétrospective finlandaise portant sur 6854 adultes de la population générale, cette anomalie présente chez 3,1 % d'entre eux était associée à une mortalité plus élevée et à un risque accru d'événements cardiaques indésirables (Schröder et al. 2022)).

Chez les patients dont le diagnostic n'est pas confirmé :

- un autre cas de tétralogie de Fallot est rapporté chez un patient pour lequel le diagnostic paraît très probable mais reste incertain du fait de l'absence de photographies ; ce patient présente par ailleurs un retard de langage et une déficience intellectuelle, une petite taille, une description morphologique compatible avec un FHS, un strabisme convergent bilatéral, une hernie inguinale bilatérale, un retard d'âge osseux et une hypoplasie claviculaire.
- l'association d'une petite CIV et d'une sténose pulmonaire a été mise en évidence chez une patiente de 6 mois dont la morphologie faciale est difficile à évaluer sur la photographie publiée (ci-contre) mais nous semble évocatrice et qui présente un retard de croissance sur tous les paramètres, sans autre élément clinique spécifique (Figure 37a).
- une sténose pulmonaire est également présente chez une enfant de 5 ans dont le diagnostic a été remis en question par plusieurs auteurs qui évoquaient plutôt, d'après la morphologie, une microdélétion 22q11.2, finalement infirmée (Figure 37b).

Syndrome de Floating-Harbor confirmé				
Publication	Sexe	Age dernier examen	Diagnostic moléculaire (NM_006662.3)	Anomalies cardiaques
Bo et al., 2021	M	6 ans 9 mois	c.7401delC,p.Ile2468Phefs*7	Dilatation de l'aorte ascendante, élargissement VG, épaissement de la valve aortique avec sténose (légère) et insuffisance (légère-moderée)
Ercoskun et al., 2021	M	2 ans ½	c.7330C>T,p.Arg2444*	CIA <i>ostium secundum</i> et canal artériel persistant à l'échographie en période néonatale
Ko et al., 2019	M	14 ans	"mutation de l'exon 34 de <i>SRCAP</i> présumée <i>de novo</i> "	Bloc auriculo-ventriculaire du 1 ^{er} degré, légère dilatation de la racine de l'aorte, minuscule FOP
Shields et al., 2019	F	5 ans	c.7557T>A,p.Cys2519*	FOP
Zhang et al., 2019 P6	?	2 ans	c.7330C>T,p.Arg2444*	CIA, FOP et persistance de la veine cave supérieure gauche
Zhang et al., 2019 P7	M	1 an	c.7245_7246delAT, p.Ser2416Argfs*26	Légère insuffisance aortique sans bicuspidie
Zhang et al., 2019 P11	F	15 mois	c.7303C>T,p.Arg2435*	Antécédent de CIV
Milani et al., 2017	F	4 ans	c.7394delC, p.Phe2465Glu fs*10	CIA et CIV opérées à quelques mois de vie
Coughlin et al., 2017 = Menzies 2020 P4	F	35 ans	c.7273dupA, p.Thr2425Asnfs*18	Mauvaise progression des ondes R sur un ECG antérieur
Nikkel et al., 2013 = Hood et al., 2012 P3	M	12 ans	c.7330C>T,p.Arg2444*	Légère coarctation aortique
Nikkel et al., 2013 = Hood et al., 2012 P6	M	4 ans	c.7330C>T,p.Arg2444*	CIA
Nikkel et al., 2013 = Hood et al., 2012 P7	M	4 ans 4 mois	c.7330C>T,p.Arg2444*	Mésocardie, persistance de la veine cave supérieure gauche
Nikkel et al., 2013	?	?	?	Tétralogie de Fallot
Le Goff et al., 2013 P4 = Patiente 23 de notre cohorte	F	10 ans	c.7863dupG, p.Gln2622Alafs*8 + syndrome de Marfan	- CIA - dilatation de la racine de l'aorte
Le Goff et al., 2013 P3 = Patient 16 de notre cohorte	M	7 ans ½	c.7303C>T,p.Arg2435*	Insuffisance aortique grade 1 sans bicuspidie
Reschen et al., 2012 = White et al. 2010 P5	M	25 ans	c.7303C > T;p.Arg2435*	Légère hypertrophie du VG (HTA)

Diagnostic incertain				
Publication	Sexe	Age dernier examen	Précisions concernant le diagnostic / les signes associés	Anomalies cardiaques
Genc et al., 2008	F	6 mois	Morphologie évocatrice	Souffle systolique. Echographie : petite CIV et sténose pulmonaire
Lazebnik et al., 1996	M	10 ans 4 mois	FHS probable : retard de langage, DI, petite taille, dysmorphie, strabisme convergent bilatéral opéré, hernie inguinale bilatérale opérée, retard d'âge osseux, hypoplasie claviculaire	J2 : découverte d'un souffle systolique. Radio de thorax, ECG, échographie : compatibles avec tétralogie de Fallot et CIA. 3 ans ½ : confirmation T4F par cathétérisme et cure complète sans complications
Singana et al., 2020	M	5 ans		Petites CIA
Lopez et al., 2012 P9	F	8 ans		CIA
De Benedetto et al., 2004	M	11 ans		Souffle systolique
Patton et al., 1991	F	5 ans	Diagnostic remis en question par plusieurs auteurs, qui évoquaient plutôt une microdel 22q11.2 (infirmée)	Légère sténose pulmonaire

Table 9 : Anomalies cardiaques chez les patients porteurs d'un syndrome de Floating-Harbor

DI = Déficience intellectuelle ; CIA = communication inter-auriculaire ; CIV = communication inter-ventriculaire ; FOP = foramen ovale perméable ; T4F : Tétralogie de Fallot ; VG = ventricule gauche

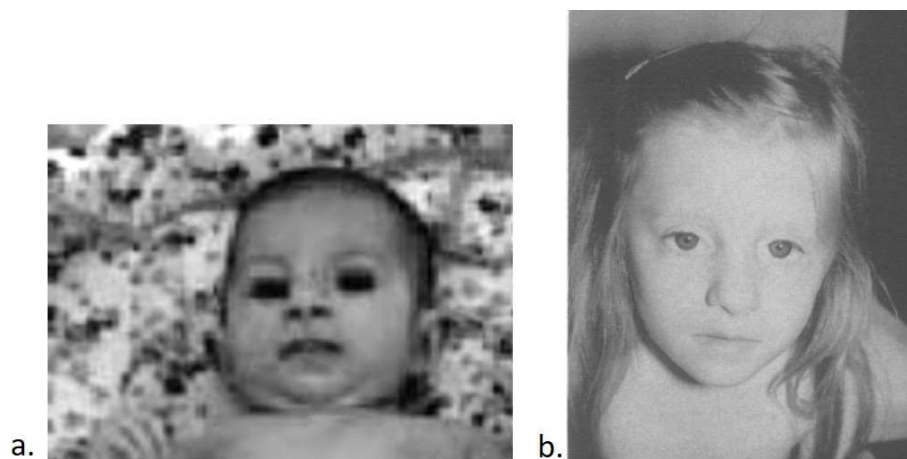


Figure 37 : Deux patientes ayant un diagnostic clinique de FHS et présentant une sténose pulmonaire
a. Patiente 2 de (Genc et al. 2008) b. Patiente 1 de (Patton et al. 1991)

Afin de donner un ordre d'idée de l'incidence, surtout relative, des cardiopathies congénitales les plus fréquentes (qui sont aussi celles retrouvées dans le FHS), nous présentons ici les résultats d'une méta-analyse réalisée en 2002 à partir de 44 études (Table 10) :

Cardiopathie	Incidence moyenne sur 10 ⁶ naissances (et %)	Ecart-type
Toutes cardiopathies congénitales*	9596 (0,96 %)	7484
CIV	3570 (0,36 %)	2878
CIA	941 (0,09 %)	1043
CA persistant	799 (0,08 %)	1399
Sténose pulmonaire	729 (0,07 %)	731
Tétralogie de Fallot	421 (0,04 %)	188
Coarctation	409 (0,04 %)	246
Sténose aortique	401 (0,04 %)	543
CIA-CIV	348 (0,035 %)	165

Table 10 : Incidence des principales cardiopathies congénitales

* A l'exclusion des valves aortiques bicuspidées non sténotiques, des connexions veineuses pulmonaires anormales partielles isolées et des canaux artériels persistants silencieux (qui représentent collectivement 2 % des naissances vivantes) (Hoffman et Kaplan 2002)

Les estimations sont cependant très variables selon les travaux considérés et de nombreux biais sont relevés, concernant en particulier l'âge des patients et leur présentation symptomatique ou non. L'incidence globale des cardiopathies congénitales est donc proche de 1 %. Les CIV isolées sont, de loin, les plus fréquentes, estimées ici à 0,36 % ; certaines études systématiques en maternité concluent à une incidence de 2 à 5 % en considérant les minuscules CIV musculaires. Plus de 85 % de ces communications se ferment spontanément avant un an ; l'âge auquel les enfants sont évalués est donc un paramètre susceptible de modifier considérablement la fréquence de certaines cardiopathies. Il existe par ailleurs une ambiguïté de classification entre CIA et FOP qui peut faire varier de façon non négligeable les fréquences relatives de ces deux affections.

S'il paraît donc difficile d'évaluer précisément la fréquence des cardiopathies congénitales en population générale et *a fortiori* chez les patients porteurs de FHS du fait des petits effectifs, on peut néanmoins estimer, avec tous les biais et limites opposables et de probables sous-estimations dans les deux populations, qu'elles sont au moins 10 à 15 fois plus fréquentes dans le FHS.

Une mention de cardiomyopathie dilatée (CMD) est trouvée dans la littérature, dans une publication de 2021 rapportant la génération de cellules souches pluripotentes induites (iPS) à partir de cellules d'un patient présentant un FHS avec CMD. Toutefois, aucune autre information clinique n'est disponible concernant ce patient ; quant au diagnostic moléculaire, il repose sur la mise en évidence d'une variation *de novo* dans l'exon 5 de *SRCAP* (NM_006662.2, c.452_453del,p.Phe151Cysfs*71) qui ne correspond pas du tout à la région dans laquelle se trouvent les variants responsables du FHS (exons 33 et 34). Nous considérons donc ce diagnostic comme erroné (Hou et al. 2021).

Nowaczyk et collaborateurs ne formulent aucune recommandation particulière concernant le dépistage au diagnostic ni la surveillance des anomalies cardiaques dans le FHS (Nowaczyk, Nikkel, et White 2022).

9. Atteinte rénale et hypertension

a) Méthodologie

Nous avons réalisé une revue des atteintes rénales et des voies urinaires hautes, en nous appuyant d'abord sur celle proposée par Reschen et collaborateurs en 2012 chez environ 70 patients pour lesquels ces auteurs considéraient le diagnostic comme certain, se référant pour cela à l'évaluation des cas réalisée par White et collaborateurs (Reschen et al. 2012) (White et al. 2010). Comme nous l'avons déjà mentionné à plusieurs reprises, ces revues comportent nécessairement des approximations voire des erreurs ; en l'occurrence, nous avons identifié dans le tableau récapitulatif deux doublons (ne concernant pas de patient avec atteinte rénale mais deux des patients de notre cohorte qui avaient été rapportés dans plusieurs articles, modifiant le nombre total de patients), des erreurs sur les informations générales des patients (âge, sexe) ainsi que l'oubli d'une patiente présentant un syndrome néphrotique.

Nous avons conservé du tableau de Reschen *et al.* les patients avec atteinte rénale, en rectifiant les erreurs identifiées, et avons ajouté les données moléculaires connues et la revue des publications postérieures. Nous n'avons pas distingué les patients ayant eu des explorations rénales normales de ceux n'en ayant pas eu, les examens étant de toute façon assez rarement mentionnés (entre 1 patient pour la recherche de protéinurie et 14 patients pour la recherche d'insuffisance rénale ; une imagerie du tractus urinaire a été réalisée chez 10 patients et était anormale chez 6 d'entre eux, selon les auteurs (Reschen et al. 2012)).

Concernant le nombre total de patients atteints, nous n'avons pas comptabilisé les patients de Nikkel *et al.*, 2013, pour lesquels il n'y avait aucune précision quant à l'atteinte rénale et dont nous savons que plusieurs avaient déjà été rapportés.

b) Résultats de la revue

Au total, au moins 18 patients, 10 filles et 8 garçons, âgés de 4 à 35 ans, présentent une anomalie rénale et/ou une hypertension artérielle (13 ont une anomalie rénale, dont 2 avec HTA associée ; 5 ont une HTA seule, la recherche d'anomalie rénale n'étant pas toujours précisée). Ces résultats sont présentés dans la table 11.

Les anomalies rénales sont variées : malformations (agénésie rénale, duplication urétérale), kystes, hydronéphrose, néphrocalcinose, lithiase, hypo-uricémie et syndrome néphrotique.

En ce qui concerne les malformations :

- une duplication urétérale, associée à un kyste caliciel, est rapportée chez un garçon, probablement sans diagnostic moléculaire ; nous n'avons pas eu accès à la publication mais seulement au résumé ([Zabransky 1985](#)).

- un cas d'agénésie rénale est identifié chez un garçon dont le diagnostic n'est pas confirmé (les parents n'ayant pas souhaité d'analyse) mais très probable et qui présente également une cryptorchidie et un hypospadias ; des anomalies des OGE chez les garçons seraient associées à l'agénésie rénale unilatérale dans 12 % des cas ([Singh et al. 2017](#)).

- une asymétrie de taille des reins est mentionnée chez un patient de 11 ans et demi récemment rapporté ([Jeon, Noh, et Hwang 2024](#)).

- Zarfati et collaborateurs ont réalisé une étude rétrospective sur 28 patientes de moins de 18 ans (incluant une patiente avec FHS) ayant un diagnostic de syndrome OHVIRA (*Obstructed Hemivagina and Ipsilateral Renal Anomaly or Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome*). Il s'agit d'un syndrome caractérisé par la triade obstruction hémivaginale-utérus didelphe-anomalie rénale ipsilatérale, résultant d'une anomalie de développement des canaux mésonéphrotique (futur canal de Wolff) et paramésonéphrotique (futur canal de Müller), dont la prévalence est estimée à 0,1 - 3,8 % et qui se manifeste le plus souvent par une dysménorrhée d'aggravation progressive après la ménarche. Dans leur série, l'anomalie rénale ipsilatérale associée était une agénésie chez 23 de ces 28 patientes et un rein dysplasique multikystique chez les 5 autres. Concernant le rein controlatéral, il présentait une hypertrophie chez 25 patientes, une dilatation pyélo-calicielle chez 8 patientes et une dysplasie chez une seule patiente, celle qui était porteuse de FHS. A la fin du suivi, elle était la seule à présenter une insuffisance rénale, déjà connue avant le diagnostic d'OHVIRA. Il n'y a malheureusement pas d'autre information clinique concernant cette patiente ni son diagnostic, clinique ou moléculaire, et le phénotype rénal n'est pas plus précis, on ne sait pas si cette patiente a une dysplasie multikystique bilatérale ou une agénésie rénale avec dysplasie (kystique ou non) controlatérale et on ne connaît pas la sévérité de son insuffisance rénale ([Zarfati et Lucchetti 2022](#)).

Une polykystose a été identifiée chez trois patients (un cas unilatéral, deux bilatéraux). Pour l'un d'entre eux, âgé de 25 ans, dont l'atteinte était considérée comme typique d'une polykystose rénale de l'adulte, un séquençage des gènes *PKD1* et *PKD2* a été réalisé et n'a pas révélé de variation pathogène. Il n'y avait pas d'antécédents familiaux. Les parents et un frère du patient ont bénéficié d'une échographie rénale, normale. La recherche d'anévrismes cérébraux, dont la prévalence dans la polykystose rénale autosomique dominante est estimée à 12 % dans une étude chinoise de 2011 portant sur 355 individus ([Xu et al. 2021](#)), s'est avérée négative chez ce patient ([Reschen et al. 2012](#)). Nowaczyk et collaborateurs, dans la revue *Genereviews* en 2022, mentionnent un patient adulte ayant développé une polykystose et une insuffisance rénale terminale ; il s'agit vraisemblablement de ce

patient, dont la fonction rénale était normale au moment du diagnostic de polykystose (Nowaczyk, Nikkel, et White 2022).

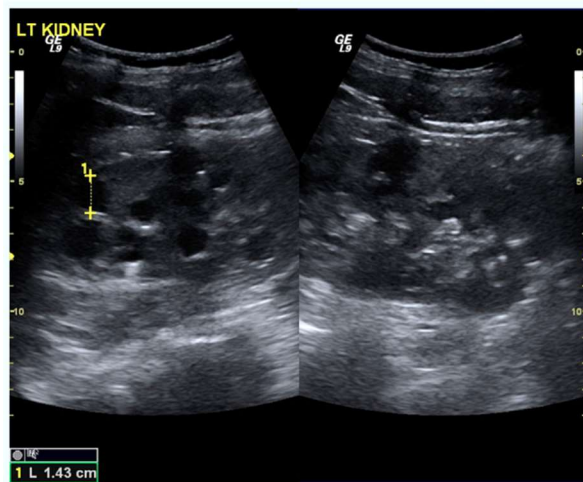


Figure 38 : Echographie rénale gauche montrant une polykystose chez un patient de 25 ans
(Reschen et al. 2012)

Quatre patients présentent une hydronéphrose, en lien avec une néphrocalcinose dans deux cas et sans cause précisée dans les deux autres cas. L'hydronéphrose désigne la dilatation du système collecteur rénal, liée à un obstacle sur le système excréteur urinaire ; plusieurs grades sont distingués selon la sévérité. D'après la classification d'Onen, le grade 1 correspond à une dilatation pyélique seule, le grade 2 à une dilatation pyélo-calicielle avec parenchyme rénal normal (cortex et médulla), le grade 3 à une dilatation pyélo-calicielle accompagnée d'un amincissement de la médulla et d'un cortex toujours normal, et enfin le grade 4 à une dilatation responsable d'une disparition de la médulla (donc, d'une perte de la différenciation cortico-médullaire) et d'un amincissement du cortex (Onen 2020).

Deux patientes présentent une néphrocalcinose, qui est le dépôt de phosphate de calcium ou d'oxalate de calcium dans le parenchyme rénal, en particulier dans les cellules épithéliales des tubules rénaux et dans le tissu interstitiel. Elle se distingue de la lithiase rénale, dans laquelle les dépôts calciques se trouvent dans les cavités excrétrices, mais elle peut évoluer en lithiase. La prématurité est associée à une augmentation de la fréquence de néphrocalcinose (Monet-Didailler et al., 2020) mais les deux patientes ici rapportées sont nées à terme. Au moins l'une d'elles, âgée de 5 ans, a développé une lithiase, révélée par des épisodes d'urgenterie et de dysurie sans infection retrouvée, puis par une hématurie et des douleurs du flanc gauche. Un premier calcul a été spontanément expulsé, dont l'analyse a montré qu'il était principalement constitué de matériel graisseux et protéique, n'entrant pas typiquement dans la composition des calculs. Un deuxième calcul a été expulsé, composé, lui, de 50 % de monohydrate et de 50 % de dihydrate d'oxalate de calcium (Figure 39). On note que la patiente était sous régime cétogène depuis 4 ans pour une épilepsie réfractaire. Les examens complémentaires

ont mis en évidence une néphrocalcinose, une hydronéphrose modérée du rein gauche, un kyste du rein droit et une hypercalciurie. Une échographie anténatale réalisée à 20 SA aurait montré une dilatation rénale.

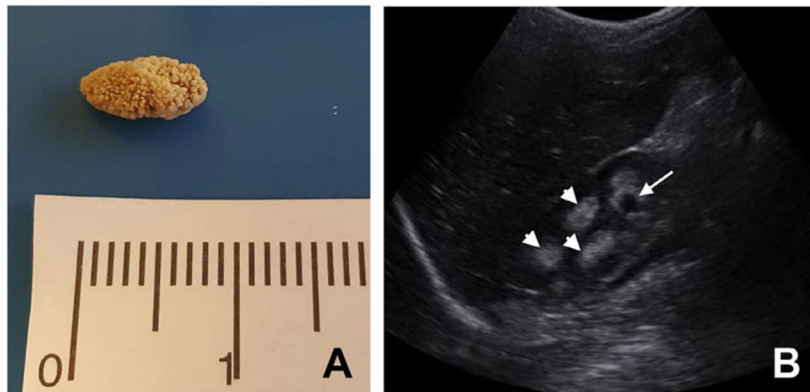


Figure 39 : Calcul rénal d'oxalate de calcium et échographie abdominale chez une patiente avec FHS, révélant une hyperéchogénicité des pyramides rénales (néphrocalcinose ; têtes de flèches) et un kyste du pôle inférieur du rein droit (flèche) (Shields, Peppas, et Rosenberg 2019)

Un patient japonais présente une hypo-uricémie et ne porte pas la variation du gène *URTA1* majoritairement responsable de l'hypo-uricémie rénale héréditaire dans la population japonaise (Nagasaki et al. 2014).

Un cas de syndrome néphrotique, survenu sous traitement par GH et ayant conduit à son arrêt, est décrit chez une patiente de 6 ans ; l'analyse histologique a montré une glomérulosclérose (Hendrickx et al. 2010).

L'hypertension artérielle est rapportée chez 7 patients, avec ou sans atteinte rénale associée. Trois d'entre eux présentent une maladie vasculaire cérébrale, dont les relations avec l'HTA sont complexes et pourraient différer entre le FHS et la population générale (Menzies et al. 2020).

Forts de ces observations, plusieurs auteurs s'accordent pour recommander une surveillance rénale chez les patients avec FHS, selon les modalités suivantes :

- échographie des reins et des voies urinaires au diagnostic puis régulièrement à l'âge adulte ; en cas de polykystose, recherche d'anévrismes cérébraux
- surveillance annuelle de la tension artérielle à partir de l'adolescence
- surveillance annuelle de la fonction rénale par des analyses sanguines et urinaires (Reschen et al. 2012) (Shields, Peppas, et Rosenberg 2019) (Menzies et al. 2020)

Publication	Sexe	Age	Diagnostic moléculaire (NM_006662.3)	HTA	Anomalie ou atteinte rénale	FDR, ATCD familiaux, autres	CGH / analyses ciblées pour la maladie rénale
Syndrome de Floating-Harbor confirmé							
Jeon et al., 2024	F	11 ans 1/2	c.7303C>T, p.Arg2435*	ND	Asymétrie de taille des reins	/	Exome
Menzies et al., 2020 P1	F	35 ans (décédée)	c.7275_7276delAC, p.Pro2426Thrfs*16	+ début adulte, contrôlée sous Ramipril	ND	Rupture d'anévrisme	/
Menzies et al., 2020 P2	M	34 ans	c.7303C>T, p.Arg2435*	+ début adulte, contrôlée sous Ramipril	Echographie normale à 21 ans	Rupture d'anévrisme	/
Menzies et al., 2020 P4 = Coughlin et al., 2017	F	35 ans	c.7273dupA, p.Thr2425Asnfs*18	+	ND	Moya-moya Hyperlipidémie	/
Shields et al., 2019	F	5 ans	c.7557T>A, p.Cys2519*	ND	Hyperéchogénicité des pyramides rénales (néphrocalcinose), lithiase rénale avec dilatation pyélo-calicelle gauche résolutive, kyste rénal droit (hématurie, urgenterie, dysurie)	Une échographie à 20 SA aurait montré une dilatation rénale Naissance à terme Régime cétogène	Séquençage ciblé <i>SRCAP</i>
Milani et al., 2017	F	4 ans	c.7394delC, p.Phe2465Glufs*10	ND	Dilatation pyélique (découverte fortuite)	/	Séquençage ciblé <i>SRCAP</i>
Guo et al., 2014	F	ND	c.7330C>T, p.Arg2444*	ND	Reins polykystiques asymptomatiques	/	Exome : plusieurs variants htz de novo ou hmz composites dans des gènes non OMIM
Nagasaki et al., 2014	M	8 ans	c.7330C>T, p.Arg2444*	+ À partir de 13 ans (133/94 mmHg)	Hypo-uricémie (bilan systématique)	/	- Séquençage ciblé <i>SRCAP</i> (exon 34) - Absence variation <i>URTA1</i> (hypo-uricémie rénale héréditaire) majoritaire au Japon
Nikkel et al., 2013	7 patients (≥ 3 déjà rapportés)		Confirmé	ND	Anomalies rénales ou du système collecteur, sans précision	/	/
Reschen et al., 2012 = White et al. 2010 P5	M	25 ans	c.7303C > T;p.Arg2435*	+ moy. 147/106 mmHg	6 ans : échographie normale 25 ans : reins polykystiques typiques d'une polykystose adulte, sans insuffisance rénale (hématurie et douleur)	Echographie normale chez les parents et un frère	Séquençage ciblé <i>SRCAP</i> (exon 34), <i>PKD1</i> et <i>PKD2</i> ; CGH normale

Hood et al., 2012 P6	M	4 ans	c.7330C>T, p.Arg2444*	ND	Dilatation pyélique unilatérale	/	CGH : dup Xp22.31 héritée de la mère ; exome
White et al., 2010 P4	M	23 ans	ND	+	ND	/	ND
White et al., 2010, P9 = Hood et al., 2012, P2	F	12 ans	c.7330C>T, p.Arg2444*	ND	Néphrocalcinose et hydronéphrose	Naissance à terme	CGH normale ; exome
Feingold 2006	M	32 ans	c.7330C>T, p.Arg2444*	+ Traitée depuis 20 ans	ND	Obésité	/
Diagnostic incertain							
Zarfati et al., 2022	F	ND	ND	ND	Dysplasie rénale (et agénésie controlatérale ?) dans le cadre d'un syndrome OHVIRA ; insuffisance rénale	OHVIRA	ND
Singh et al., 2017	M	14 ans	ND mais convaincant	ND	Agénésie rénale unilatérale	/	/
Hendrickx et al., 2010	F	9 ans	ND mais convaincant	ND	6 ans : syndrome néphrotique avec glomérulosclérose	Consanguinité Sous GH	/
Stagi et al., 2007	F	7 a 7 m	ND mais convaincant	ND	Rein droit polykystique (bilan systématique)		/
Zabransky 1985	M	14 ans	ND	ND	Urètre dupliqué et kyste caliciel gauches		/

Table 11 : Anomalies rénales rapportées dans la littérature chez les patients avec syndrome de Floating-Harbor

CGH : Comparative Genomic Hybridization array ; FDR : Facteur de risque ; hzt = hétérozygote ; hmz = homozygote ; ND : non déterminé ; OHVIRA : Obstructed Hemivagina and Ipsilateral Renal Anomaly or Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome

10. Anomalies génito-urinaires

Nous n'avons pas fait de revue systématique des anomalies génito-urinaires mais elles sont récurrentes, en particulier les anomalies des OGE chez les garçons (hypospadias, cryptorchidie, micropénis, micro-orchidie). Chez les filles, au moins deux cas d'hypertrophie clitoridienne et un cas d'hypertrophie des petites lèvres sont rapportés (Lacombe et al. 1995) (García et al. 2012) (Le Goff et al. 2013).

Sur le plan urinaire, des valves de l'urètre postérieur sont mentionnées chez un patient (Hood et al. 2012) et des cas d'infections urinaires récurrentes sont décrits. Ces aspects seront étudiés plus en détail dans l'optique du PNDS.

11. Atteinte ophtalmologique

Comme nous l'avons détaillé dans la section concernant la morphologie faciale des patients avec un FHS, une énoptalmie est caractéristique, les cils sont volontiers longs, il peut y avoir un épicanthus donnant un aspect d'yeux ronds.

Par ailleurs, des anomalies ophtalmologiques, responsables ou non de troubles visuels, sont rapportées chez de nombreux patients.

Strabisme et troubles de la réfraction

Les troubles visuels peu spécifiques, tels que le strabisme et les troubles de la réfraction, sont fréquents dans le FHS. Ils le sont également en population générale ; une étude américaine réalisée en 2018 sur près de 19000 enfants ayant bénéficié d'un dépistage scolaire concluait à une fréquence de 13,1 % d'anomalies de la réfraction non corrigées (les enfants ayant des troubles corrigés avec une acuité visuelle normale étaient exclus de l'analyse des données), le plus souvent une myopie (9,4 %) ou un astigmatisme (7,8 %), moins fréquemment une hypermétropie (2,4 %) ; 4,5 % présentaient une anisométrie, c'est-à-dire une différence de réfraction entre les deux yeux (Mayro et al. 2018).

Concernant les patients atteints de FHS, Zhang et collaborateurs rapportent, en incluant leurs patients, un strabisme chez 12 patients sur 58 (21 %). Nikkel et collaborateurs rapportent une hypermétropie chez 5 patients sur 43 (11,6 %) et les mêmes auteurs, en 2022, donnent une fréquence du strabisme à 8/13 et de l'hypermétropie à 8/73 (Zhang et al. 2019) (Nikkel et al. 2013) (Nowaczyk, Nikkel, et White 2022). Nous n'avons trouvé que deux cas d'astigmatisme (Nagasaki et al. 2014) (Mayro et al. 2018)[Albu et al., 2016], ce qui est un peu surprenant dans la mesure où ce trouble est fréquent en pédiatrie et où plusieurs cas sont identifiés dans notre cohorte de 24 patients.

Asseidat et collaborateurs notent que, dans tous les cas où la nature du strabisme est précisée, il s'agit d'un strabisme convergent, contrairement par exemple au syndrome de Rubinstein-Taybi dans lequel il est fréquemment divergent (Asseidat et Kaufman 2009) (Van Genderen 2000).

Chambre antérieure

Des anomalies bilatérales de la chambre antérieure sont rapportées chez une patiente de la littérature (Le Goff et al. 2013).

Rétine et nerf optique

Dans la littérature, un unique cas de colobome, chorioretinien, a été décrit, chez un patient porteur de la variation de novo c.7977_7999dup23,p.Pro2667Hisfs*19 (Alanis et al. 2023). Les colobomes constituant l'atteinte ophtalmologique sévère la plus fréquente (39 patients sur 207) dans une étude portant sur le syndrome de Rubinstein-Taybi (Van Genderen 2000), Alanis et collaborateurs suspectent un sous-diagnostic des colobomes dans le FHS, du fait de la proximité clinique de ces deux entités. Ce sous-diagnostic pourrait s'expliquer par le caractère non systématique de l'examen de fond d'œil. Il n'y a, en effet, pas eu d'étude caractérisant précisément les symptômes ophtalmologiques des patients porteurs de FHS. Les publications rapportant les plus grands nombres de cas font état de troubles de la réfraction mais ne précisent pas la nature des examens ophtalmologiques effectués. De la même manière, dans notre série, aucun cas de colobome n'a été identifié mais nous n'avons en général pas d'information concernant la réalisation ou non d'un fond d'œil. En attendant une description plus complète des atteintes ophtalmologiques du FHS, il paraît intéressant de réaliser au moins un fond d'œil systématique chez les enfants au moment du diagnostic.

Nous n'avons connaissance d'aucun cas de rétinopathie ni de neuropathie optique dans le FHS.

Obstruction des canaux lacrymaux

Un cas d'obstruction bilatérale des canaux lacrymaux, ou dacryosténose, a été décrit chez un patient de 2 ans et demi présentant la variation pathogène majoritaire de *SRCAP* (Ercoskun et Yuce-Kahraman 2021). Une patiente de notre cohorte a été opérée de cette anomalie. De façon intéressante, il s'agit de l'un des signes oculaires les plus fréquents dans le syndrome de Rubinstein-Taybi ; sa prévalence est estimée à 37 % sur une série ancienne décrite par Rubinstein lui-même (Van Genderen 2000) (Rubinstein 2005).

Cette anomalie est toutefois fréquente en pédiatrie (6 à 20 %) ; elle se manifeste par un larmolement et, le plus souvent, se résout spontanément avant l'âge d'un an (Vagge et al. 2018). Sa valeur prédictive positive pour le syndrome de Floating-Harbor ne semble donc pas très élevée. Toutefois, il est possible que la nature de l'anomalie chez les patients ou que certaines caractéristiques

oculaires associées conduisent à une persistance de cette obstruction mais des études plus systématiques seraient nécessaires pour le déterminer.

Entropion

Un cas d'entropion bilatéral, traité par une plastie en Z, est rapporté chez une fillette de 6 ans dont le diagnostic n'est pas confirmé mais paraît très probable :



Figure 40 : Patiente de 6 ans présentant une anomalie des canthi donnant un aspect d'yeux ronds et un entropion bilatéral des paupières inférieure et supérieure. Acuité visuelle et TIO normale. (Agrawal et al. 2021)

Un dépistage des troubles visuels est recommandé chez ces patients, comme chez tout enfant et *a fortiori* tout enfant présentant un trouble du neurodéveloppement, afin de ne pas ajouter aux autres difficultés une déficience sensorielle.

F. Recommandations de la littérature

En vue de la rédaction du PNDS, nous avons synthétisé les recommandations formulées dans la littérature :

1. Au moment du diagnostic

Nowaczyk, White et Nikkel proposent de réaliser les évaluations suivantes :

System/Concern	Evaluation	Comment
Constitutional	Measurement of growth & plotting of growth parameters	Syndrome-specific charts are currently not available for children w/a <i>SRCAP</i> pathogenic variant.
Eyes	Ophthalmologic exam	
ENT	Audiology eval	(See Hereditary Hearing Loss and Deafness Overview for details of eval.)
	Dental eval	
Genitourinary	<ul style="list-style-type: none"> Renal ultrasound exam Blood pressure assessment Assessment for cryptorchidism in males 	
Musculoskeletal	Orthopedic assessment	Eval for hip dysplasia & clavicular anomalies
Other	Multidisciplinary developmental eval	Incl assessment of gross & fine motor skills, speech/ language, cognitive abilities, & vocational skills w/special attn to speech delay & anomalies
	Consultation w/clinical geneticist &/or genetic counselor	

Table 12 : Evaluations recommandées au diagnostic dans le syndrome de Floating-Harbor

2. Dans le cadre du suivi :

Système	Evaluation	Précisions, fréquence
Croissance et puberté	Suivi des paramètres de croissance	A chaque consultation, particulièrement dans la première année de vie
	Détermination de l'âge osseux Recherche de signes de puberté précoce	Particulièrement chez les patients traités par GH Endocrinopédiatrie si puberté précoce
Ophthalmologie	Evaluation ophtalmo pour strabisme et troubles de la réfraction	Annuelle
ORL	Evaluation audiolgique	Annuelle ; plus fréquentes si otites récurrentes
Dentaire	Evaluation dentaire et recherche de troubles de l'articulé	Annuelle
Néphrologie	Mesure de TA	Annuelle
	Surveillance de la fonction rénale : BU, créatinine	Annuelle
	Echographie à la recherche de polykystose	A l'âge adulte
	Suivi échographique	Si anomalies
Neurologie	Evaluation neurologique des membres inférieurs si ttt par GH (pour le risque éventuel de moelle attachée)	Régulière
	Vigilance sur les signes neuro d'apparition soudaine (céphalées, troubles visuels, déficits focaux, convulsions)	Imagerie en urgence à la recherche d'anévrismes
	Recherche d'anévrismes si polykystose rénale identifiée	
Comportement	Surveillance des troubles du comportement et intervention précoce	

Table 13 : Synthèse des recommandations de suivi proposées dans la littérature pour le syndrome de Floating-Harbor

III. Description d'une série de cas français

A. Méthodologie

Nous avons réalisé un appel à collaboration auprès des cliniciens de centres experts via les listes de diffusion des filières AnDDI-Rares (Anomalies du Développement, avec ou sans Déficience Intellectuelle, de causes Rares) et OSCAR (Maladies rares de l'Os, du Calcium et du Cartilage) afin de constituer une série de patients français présentant un syndrome de Floating-Harbor confirmé sur le plan moléculaire.

Un questionnaire clinique, présenté en Annexe 3, construit après une première revue rapide de la littérature, a été proposé aux cliniciens volontaires pour participer à l'étude ; nous leur avons laissé le choix de nous adresser, pour chaque patient, ce questionnaire complété ou des comptes rendus et éléments de dossier bruts.

Nous avons également rencontré plusieurs patients en consultation : 4 patients en Normandie (2 au CHU de Rouen, 1 au Groupement Hospitalier du Havre et 1 au CH Eure-Seine, à Evreux) et 2 patients dans le service de Médecine Génomique des Maladies Rares de l'Hôpital Necker-Enfants-Malades. Une consultation téléphonique a été réalisée avec la famille d'une patiente pour laquelle les informations cliniques disponibles dans le dossier étaient anciennes.

L'hétérogénéité des méthodes de recueil introduit inévitablement des biais dans l'interprétation des résultats ; en particulier, au fur et à mesure de la lecture de dossiers complets, nous avons recherché plus attentivement certains signes qui étaient mentionnés chez plusieurs patients et pour lesquels nous n'avions pas interrogé les cliniciens dans le questionnaire. Celui-ci, qui a donc donné lieu à un recueil moins exhaustif et biaisé par notre analyse initiale de la littérature, présentait néanmoins l'avantage de préciser les informations cliniques non recherchées (possibilités de réponse oui/non/non déterminé dans la plupart des cas), donc de mieux apprécier la valeur de l'absence de mention d'un signe et de limiter ainsi les biais d'interprétation. En effet, le fait qu'un signe ne soit pas mentionné peut conduire à le considérer comme absent alors qu'il n'a pas été recherché, et ainsi, éventuellement, à sous-estimer sa prévalence dans la série, ou au contraire à le considérer comme non recherché alors qu'il est absent et à sur-estimer sa prévalence.

Ces biais, dont l'importance varie notamment selon l'âge des patients, concernent principalement les signes ne s'accompagnant pas de manifestations cliniques bruyantes, tels que la plupart des anomalies rénales. Dans le tableau présenté en annexe, nous n'avons conclu à une absence d'anomalie rénale qu'en cas de mention, au moins, d'une échographie rénale normale ; cela nous paraissait d'autant plus important qu'il s'agit d'un élément qui peut avoir de réelles conséquences médicales et qu'il vaut donc mieux ne pas sous-estimer.

Au contraire, la présence d'une fossette sacro-coccygienne par exemple, que nous n'avons pas recherchée par le questionnaire mais qui a été ajoutée dans les champs libres par certains cliniciens et que nous avons souhaité préciser, a plutôt ici une valeur descriptive (une fossette n'étant que rarement associée à un dysraphisme) et a été considérée comme absente lorsqu'elle n'était pas mentionnée, ce qui entraîne peut-être une sous-estimation de sa fréquence mais celle-ci nous a semblé préférable à une sur-estimation qui aurait pu, à l'extrême, la faire considérer comme un signe constant du syndrome (les comptes rendus indiquant rarement l'absence de fossette, on ne peut être certain qu'elle a été recherchée que lorsqu'elle est présente, et la fréquence aurait donc pu être de 100 %).

Toutes les prévalences calculées dans cette série sont donc à interpréter avec beaucoup de précautions.

B. Caractéristiques générales de la cohorte

Nous avons pu constituer une cohorte de 25 patients français, issus de treize centres, ayant reçu un diagnostic de syndrome de Floating-Harbor et porteurs d'une variation pathogène dans le gène *SRCAP* (14 cas féminins, 11 cas masculins incluant un fœtus). Il s'agit uniquement de cas sporadiques. Nous avons exclu du tableau clinique et des statistiques le fœtus, pour lequel la fiche clinique n'était pas adaptée et que nous décrivons indépendamment, et, pour des raisons que nous discuterons, le patient porteur du variant le plus proximal rapporté dans le syndrome de Floating-Harbor (p.Arg2329*).

Nous avons par ailleurs recueilli les données cliniques de trois patients porteurs de variants proximaux du gène *SRCAP*, associés à un trouble du neurodéveloppement distinct du syndrome de Floating-Harbor. Ces informations ne seront pas présentées ici ; elles pourront faire l'objet d'une publication ultérieure. L'un de ces patients a été inclus dans le projet portant sur les épisignatures.

Les informations cliniques résumées, concernant les atteintes par système pour les 23 patients atteints de syndrome de Floating-Harbor retenus, 14 filles et 9 garçons, sont présentées dans la table 14. Ces patients, 16 enfants et 7 adultes, étaient âgés de 15 mois à 44 ans à la dernière évaluation, avec un âge moyen de 14 ans. Les âges maternel et paternel moyens à la conception étaient respectivement de 31 ans (+/- 4) et 35,5 ans (+/- 5). Il n'y a aucun cas de consanguinité. Cinq de ces patients ont déjà fait l'objet d'au moins une publication dans un article scientifique, et un autre cas a été présenté sous forme de poster au congrès de la Société européenne d'endocrinologie pédiatrique.

Les motifs d'adressage en consultation de génétique, connus chez 18 patients, sont représentés sur le diagramme ci-dessous. Le plus souvent, les patients consultent pour un retard de croissance associé à un retard de développement (n=7) mais celui-ci n'est pas constant, ou n'est pas encore un motif d'inquiétude, en particulier si les enfants sont très jeunes.

Identifiant patient	Fréquence (%)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Sexe		F	F	F	F	M	F	F	M	F	F	F	F	M
Publications antérieures					Pouliquen et al., 2012 Lopez et al., 2012				Kayemba-Kay's et al., 2015 (poster)					Le Goff et al., 2013 (P6)
Variant de SRCAP		c.7330C>T,p.Arg2444*	c.7285_7288dupTGCA,p. Ser2430Metfs*14	c.7330C>T,p.Arg2444*	c.7330C>T,p.Arg2444*	c.7303C>T,p.Arg2435*	c.7330C>T,p.Arg2444*	c.7303C>T,p.Arg2435*	c.7303C>T,p.Arg2435*	c.7303C>T,p.Arg2435*	c.7330C>T,p.Arg2444*	c.7303C>T,p.Arg2435*	c.7330C>T,p.Arg2444*	c.7736_7737delTT,p.Leu2579Argfs*4
Age à la dernière évaluation		8	4,1	10,8	44	35	7	25	14,5	22	13,8	11,9	18,25	15
Mode de recueil des informations (Questionnaire,dossier,consultation,publication antérieure...)		consultation	consultation	consultation	consultation, publications	dossier	dossier	dossier	consultation	dossier	consultation	dossier	dossier	dossier
RCIU (poids ou taille)	68	+	+	+	+	0	+	0	+	ND	0	0	0	0
Autres anomalies anténatales	30	0	ND	0	0	+	+	+	0	ND	0	0	0	0
Retard de croissance postnatal	91	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Retard d'âge osseux avant la puberté	100	+	ND	+	+	+	+	+	+	+	+	ND	+	+
Déficit en GH	31	ND	0	0	ND	ND	0	partiel	partiel	0	0	0	partiel	partiel
Trouble du neuro-développement	100	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Age de la marche (mois)		18	16	19	23	19	18	normal	20	ND	18	19	15	14,5
Déficience intellectuelle	70	ND	ND	QIT non interprétable	résultats hétérogènes	+	résultats hétérogènes	ND	+	ND	résultats hétérogènes	+	+	ND
Microcéphalie < - 2 DS	30	0	+	0	0	0	+	+	0	0	0	0	+	0
Périmètre crânien sur - 2 DS	13	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0
Anomalies neurologiques autres (épilepsie, céphalées, douleurs neuropathiques, anomalies IRM...)	67	+	0	+	+	+	+	+	+	ND	0	+	+	+
Atteinte ORL (au minimum otites fréquentes)	91	+	+	0	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+
Difficultés alimentaires/Troubles digestifs	96	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+
Atteinte crânio-faciale (craniosténose, hypomaxillie, prognathisme...)	86	+	0	0	doute sur un prognathisme	ND	0	+	ND	ND	+	+	+	+
Anomalies dentaires (structure, nombre, implantation)	73	+	0	+	ND	0	ND	0	+	+	+	+	+	+
Atteinte ophtalmologique	86	+	ND	+	doute : aspect poivre et sel de la rétine sur un FO ancien, ERG normal	+	0	+	+	ND	+	+	+	+
Anomalies cardiaques	44	0	ND	ND	0	+	0	0	0	ND	ND	+	0	+
Anomalies rénales	20	doute sur une néphrocalcinoze	0	ND	0	0	+	0	ND	ND	0	0	0	+
Anomalies des OGE (garçons)	67	/	/	/	/	+	/	/	+	/	/	/	/	+
Anomalies des OGE (filles)	7	0	0	0	+	/	0	0	/	0	0	0	0	/
Anomalies endocriniennes (puberté précoce, hypogonadisme, dysthyroïdie, déficit en GH)	25	+	0	0	0	0	0	+	+	0	0	0	0	0
Anomalies mineures des extrémités	95	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+
Atteinte orthopédique	48	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	0	+	+
Atopie / xérose cutanée	75	+	ND	ND	+	ND	0	ND	0	ND	+	0	+	+
Troubles du comportement / psychiatriques	90	+	+	+	0	+	0	+	+	ND	+	+	+	+
Troubles du sommeil	58	+	ND	0	0	0	+	+	+	ND	+	ND	ND	ND

Identifiant patient	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	Total (+) ou Age moyen	Nombre total analysé	Fréquence (%)
Sexe	M	F	M	M	F	F	M	M	M	F			
Publications antérieures	White et al., 2010 Lopez et al., 2012 Hood et al., 2012 Nikkel et al., 2013		Le Goff et al, 2013 (P3)							Le Goff et al., 2012 (P4)			
Variante de SRCAP	c.7330C>T,p.Arg2444*	c.7330C>T,p.Arg2444*	c.7303C>T,p.Arg2435*	c.7330C>T,p.Arg2444*	c.7296dupC,p.Arg2433Glnfs*10	c.7736_7737delTT,p.Leu2579Argfs*4	c.8242C>T,p.Arg2748*	c.7330C>T,p.Arg2444*	c.7303C>T,p.Arg2435*	c.7863dupG, p.Gln2622Alafs*8			
Age à la dernière évaluation	20	12,5	7,5	7,1	6,3	3,9	1,25	9,75	9	18,8	14,15		
Mode de recueil des informations (Questionnaire,dossier,consultation,publication antérieure...)	questionnaire,dossier,publications	dossier, consultation avec famille	questionnaire, publication, bilan neuropsych	dossier	dossier	questionnaire	questionnaire	questionnaire	dossier	dossier			
RCIU (poids ou taille)	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	15	22	68
Autres anomalies anténatales	+	+	0	0	0	0	+	0	ND	0	6	20	30
Retard de croissance postnatal	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	21	23	91
Retard d'âge osseux avant la puberté	+	+	+	+	ND	+	ND	+	+	ND	18	18	100
Déficit en GH	0	ND	0	0	ND	0	ND	0	partiel	ND	5	16	31
Trouble du neuro-développement	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	23	23	100
Age de la marche (mois)	16,5	19	16	13	21	18	non acquise à 15 mois	23	13	11	17,5		
Déficience intellectuelle	0	+	ND	ND	+	ND	ND	0	0	+	7	10	70
Microcéphalie < - 2 DS	0	+	0	0	+	+	0	0	0	0	7	23	30
Périmètre crânien sur -2 DS	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	3	23	13
Anomalies neurologiques autres (épilepsie, céphalées, douleurs neuropathiques, anomalies IRM...)	0	+	ND	0	+	0	0	0	+	+	14	21	67
Atteinte ORL (au minimum otites fréquentes)	+	+	+	+	+	+	+	ND	+	+	20	22	91
Difficultés alimentaires/Troubles digestifs	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	22	23	96
Atteinte crânio-faciale (craniosténose, hypomaxillie, prognathisme...)	+	ND	ND	ND	+	+	ND	+	+	+	12	14	86
Anomalies dentaires (structure, nombre, implantation)	0	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	+	+	11	15	73
Atteinte ophtalmologique	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0 (ectopie cristalliniene liée au syndrome de Marfan)	18	21	86
Anomalies cardiaques	+	ND	+	0	0	ND	0	+	ND	+	7	16	44
Anomalies rénales	0	ND	ND	ND	0	0	ND	0	+	ND	3	15	20
Anomalies des OGE (garçons)	+	/	0	+	/	/	0	0	+		6	9	67
Anomalies des OGE (filles)	/	0	/	/	0	0				0	1	14	7
Anomalies endocriniennes (puberté précoce, hypogonadisme, dysthyroïdie, déficit en GH)	0	ND	0	0	0	0	ND	+	+	ND	5	20	25
Anomalies mineures des extrémités	+	+	+	+	+	+	+	+	+	ND	21	22	95
Atteinte orthopédique	0	0	+	0	0	0	ND	0	ND	doute (Marfan)	10	21	48
Atopie / xérose cutanée	+	+	ND	ND	+	+	ND	ND	ND	ND	9	12	75
Troubles du comportement / psychiatriques	+	+	+	+	ND	+	ND	+	+	+	18	20	90
Troubles du sommeil	ND	0	ND	0	+	ND	ND	ND	+	ND	7	12	58

Table 14 : Résumé des informations cliniques des 23 patients de la cohorte (atteintes par système)

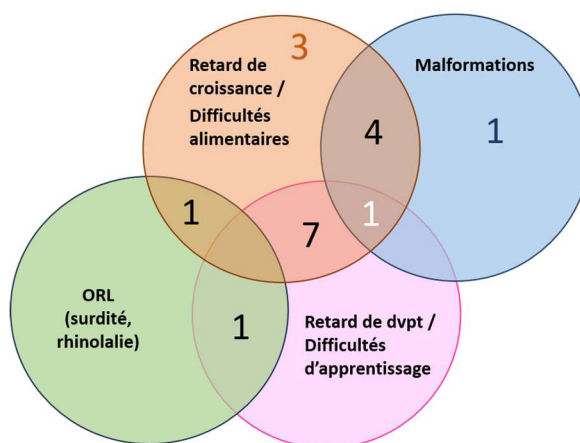


Figure 41 : Diagramme de Venn des motifs de consultation (n=18)

Le nombre de patients concernés par chaque combinaison de motifs est noté à l'intersection des disques correspondants, en noir pour deux motifs, en blanc pour trois motifs ; pour 4 patients, un motif unique était indiqué (retard de croissance ou malformations). Dvpt = développement.

Sur le plan moléculaire, le diagnostic a été fait par séquencage ciblé du gène *SRCAP* ou d'un panel avec hypothèse diagnostique de FHS dans 14 cas, par exome dans 5 cas et par génome dans 4 cas. Sept variations différentes ont été identifiées (Figure 42), toutes tronquantes et situées dans l'exon 34. Près de trois-quarts des patients (17/23) sont porteurs de l'une des deux variations les plus fréquentes : p.Arg2444*, majoritaire, puis p.Arg2435*, ce qui est comparable aux données de la littérature. Parmi les cinq autres variations : l'une a déjà été rapportée dans un cas familial (variation p.2748*, voir figure 15 ; (Nikkel et al. 2013)), une autre a déjà été rapportée une fois mais il s'agit de notre patiente, qui a déjà fait l'objet d'une publication (patiente 23), une troisième est présente chez deux patients de la série (dont l'un a déjà été publié également) mais n'a pas été retrouvée chez d'autres patients dans la littérature, et enfin deux n'ont jamais été rapportées (c.7285_7288dupTGCA,p.Ser2430Metfs*14 et c.7296dupC,p.Arg2433Glnfs*10). Toutes ces variations sont représentées sur la figure 10, avec l'ensemble des variations déjà connues.

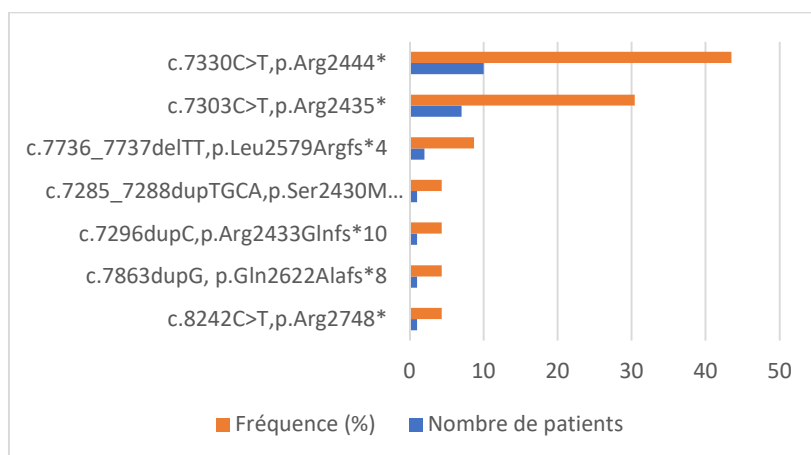


Figure 42 : Répartition des variations de *SRCAP* identifiées dans la série de patients avec FHS

C. Description clinique de la série de patients français

Nous n'aborderons pas ici tous les aspects cliniques, qui sont résumés dans la table 14 et en annexe. Nous décrirons plus en détail la croissance, la morphologie et certaines complications orthopédiques.

1. Croissance staturo-pondérale

Le retard de croissance est un élément-clef du diagnostic du syndrome de Floating-Harbor. Il est donc important de le caractériser de la façon la plus rigoureuse et homogène possible chez l'ensemble des patients. Il existe cependant des limites à cette homogénéité, déjà évoquées dans la revue de la littérature, liées en particulier à l'utilisation de courbes de croissance différentes. Nous avons choisi ici les courbes de croissance de référence AFPA-SFEDP-CRESS/INSERM, les plus récentes, qui ne sont donc pas forcément les plus adaptées pour reporter les paramètres de croissance des patients âgés aujourd'hui de plus de 30 ans. Avant l'âge de 2 ans, ces courbes ne sont pas non plus adaptées aux enfants nés avec un poids inférieur à 2500 g (soit 8 patients de notre série). Nous avons néanmoins choisi, à titre indicatif, de représenter l'ensemble de ces patients sur les mêmes courbes pour faciliter la comparaison de leur croissance, essentiellement après 2 ans.

a) Paramètres de naissance

Les patients de la série sont majoritairement nés à terme (≥ 38 SA). Seuls 4 sont nés prématurés, 3 filles et 1 garçon, le terme le plus précoce étant de 36 SA et 2 jours. Nous avons choisi comme courbes de référence les courbes de morphométrie standard établies en population française par Audipog (Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologique), très utilisées en pratique clinique (<https://www.audipog.net/Courbes-morpho>).

(1) Taille et poids de naissance

Nous considérons ici le RCIU comme étant défini par un poids ou une taille $< 10^{\text{ème}}$ percentile pour le sexe et le terme de naissance. Sur les 22 patients pour lesquels nous avons suffisamment d'informations, 15 (soit 68 %) sont nés avec un RCIU sur le poids ou la taille.

Sur ces petits échantillons, on observe sur les courbes de la figure 43-1 que la taille et le poids sont presque toujours inférieurs au 50^{ème} percentile de la population générale.

Le poids de naissance médian des enfants nés à terme dans cette série est de 2607,5 g pour les filles et 3000 g pour les garçons, soit respectivement inférieur, en moyenne, au 3^{ème} percentile et au

10^{ème} percentile. La taille de naissance médiane est de 46 cm pour les filles et 48 cm pour les garçons, ce qui correspond aux mêmes seuils que pour le poids.

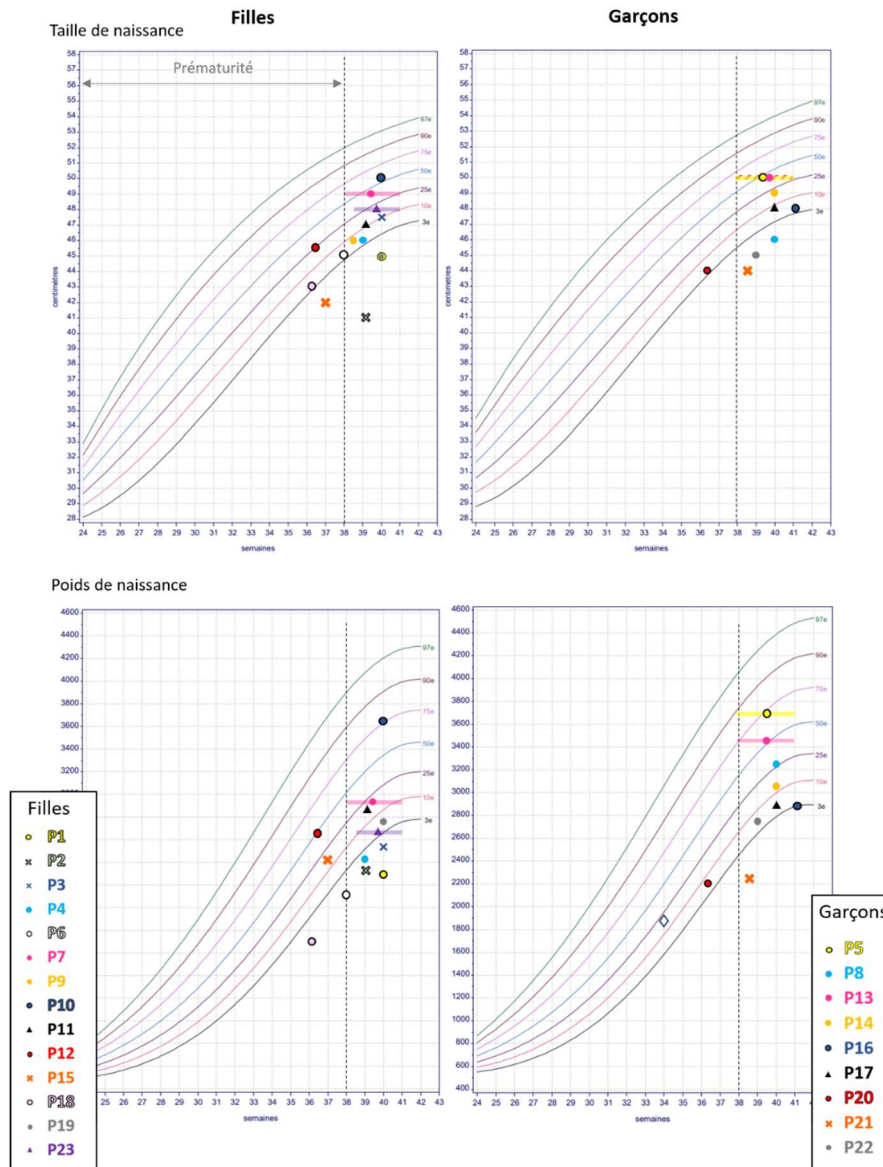


Figure 43-1 : Taille et poids de naissance des patients de la série

La lignée pointillée verticale représente la limite entre prématurité et naissance à terme. Une barre horizontale indique un terme de naissance imprécis pour le patient correspondant (né à terme, avec éventuellement une précision supplémentaire comme l'existence d'un RCIU pour la patiente 23) ; la superposition de deux patients est représentée par des hachures.

(2) Périmètre crânien de naissance

Le périmètre crânien (PC) de naissance est représenté sur la figure 43-2. Il est inférieur ou égal au 50^{ème} percentile chez les filles et au 75^{ème} percentile chez les garçons. Le PC de naissance médian est

de 35 cm chez les garçons, soit égal au PC médian de la population générale, et 32 cm chez les filles, ce qui correspond au 3^{ème} percentile en moyenne.

La microcéphalie est définie par un périmètre crânien < - 2 DS ou < 3 % ; elle est présente ici chez deux filles (et peut-être également la patiente 23 selon le terme exact de naissance) et aucun garçon.

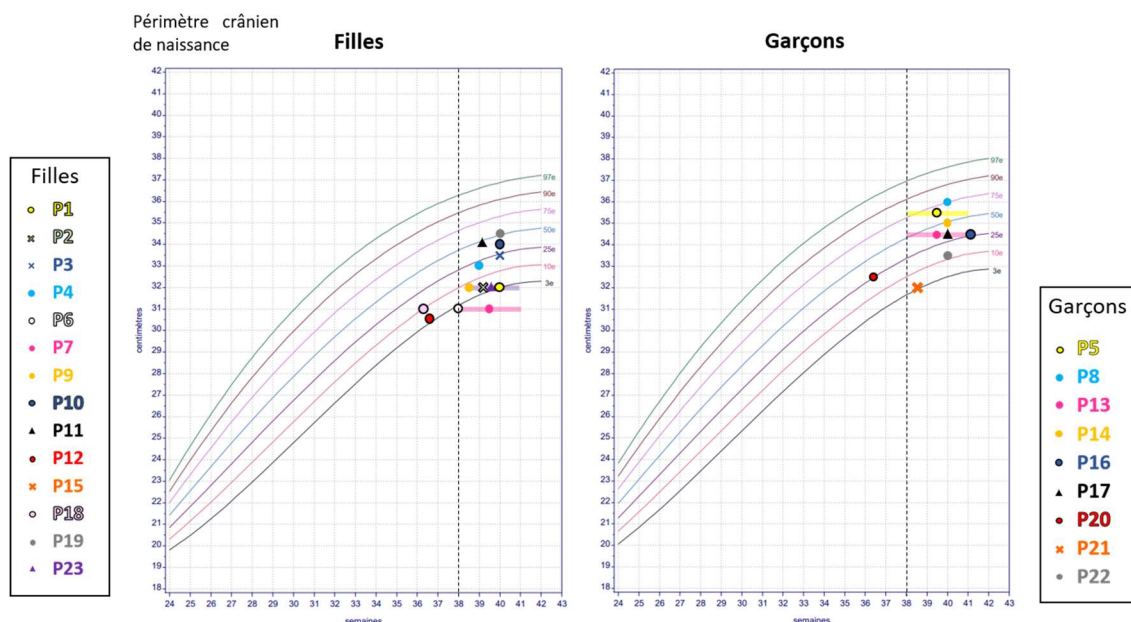


Figure 43-2 : Périmètre crânien de naissance des patients de la série

Dans ces petits échantillons, le retard de croissance semble donc plus marqué chez les filles que chez les garçons, et relativement homogène chez les filles (un peu plus sévère sur le poids et la taille que sur le PC), tandis que le PC est conservé chez les garçons.

b) Croissance post-natale

Les données concernant la croissance post-natale des patients sont représentées sur la figure 44. Quatorze patients sont ou ont été traités par GH (9 filles et 5 garçons). Le traitement a été interrompu puis repris chez deux patientes :

- du fait d'une efficacité insuffisante chez la patiente 3, qui a ensuite présenté une ostéochondrite de hanche bilatérale, à partir de 4-5 ans ; le traitement a été réintroduit à distance devant un ralentissement de la vitesse de croissance

- au bout d'un an chez la patiente 10 du fait de la survenue d'une ostéochondrite de hanche à l'âge de 5 ans et demi ; le traitement par GH a pu être repris, là encore, à distance de la chirurgie orthopédique

Le patient 8 a reçu un traitement de quelques semaines qui a été arrêté dans un contexte de malaises ; il n'est pas considéré ici comme ayant été traité par GH.

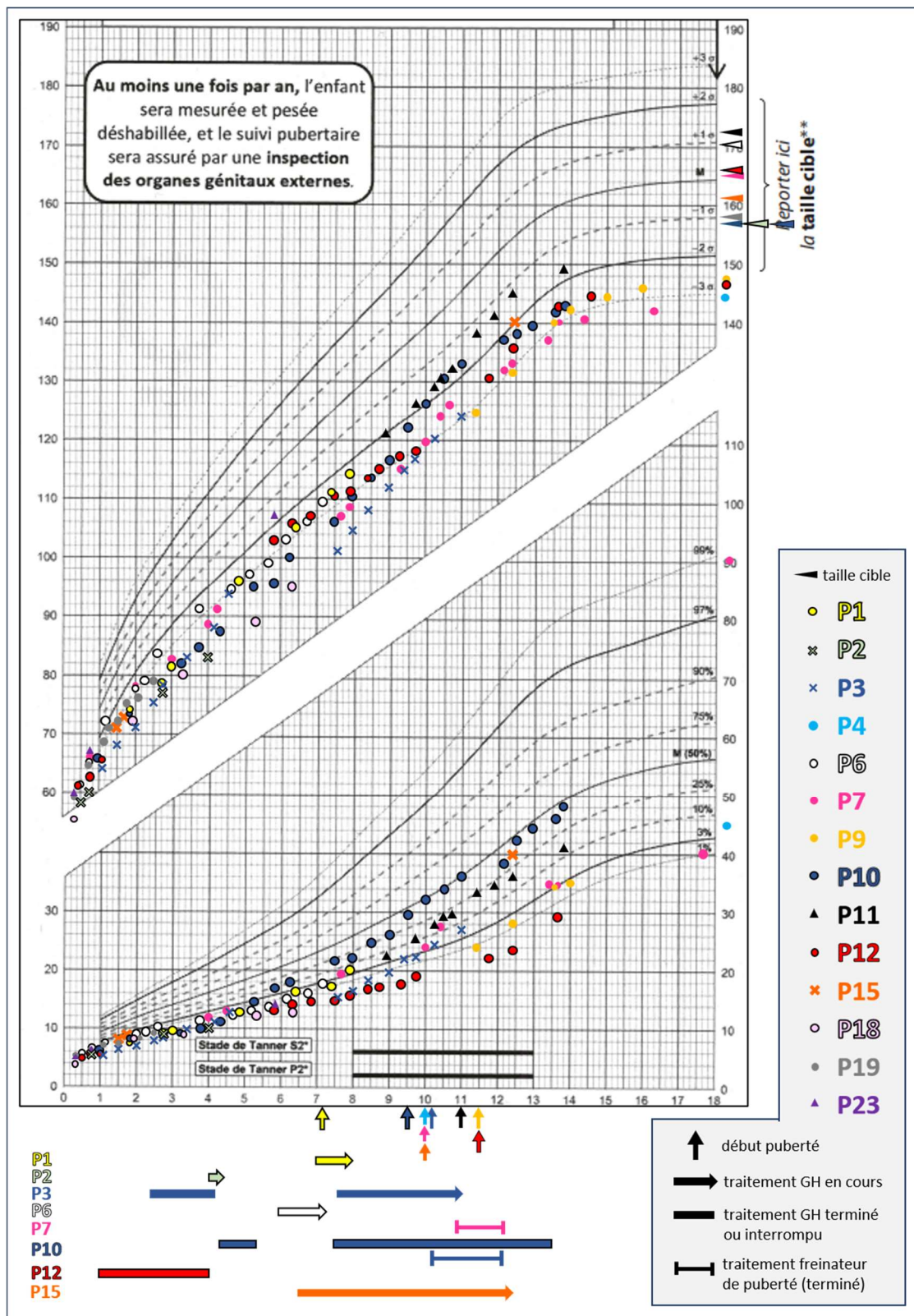


Figure 44-1 : Croissance des filles de la cohorte

La correspondance entre les patientes et les symboles est indiquée à droite de la courbe. Les tailles cibles connues sont indiquées en haut à droite par des têtes de flèches (les patientes 2,3 et 10 ont la même taille cible : 157 cm). Une taille finale atteinte est représentée par le symbole de la patiente correspondante placé à droite de la courbe (après 18 ans). Sous la courbe sont indiqués les âges de début de puberté (flèches vers le haut) et les éventuels traitements par GH et freinateur de la puberté, comme le précise la légende. La patiente 4 (dont nous ne connaissons que la taille adulte) a reçu un traitement par GH d'assez courte durée pendant l'adolescence, et la patiente 18 a débuté un traitement par GH mais nous ne savons pas à quel âge.

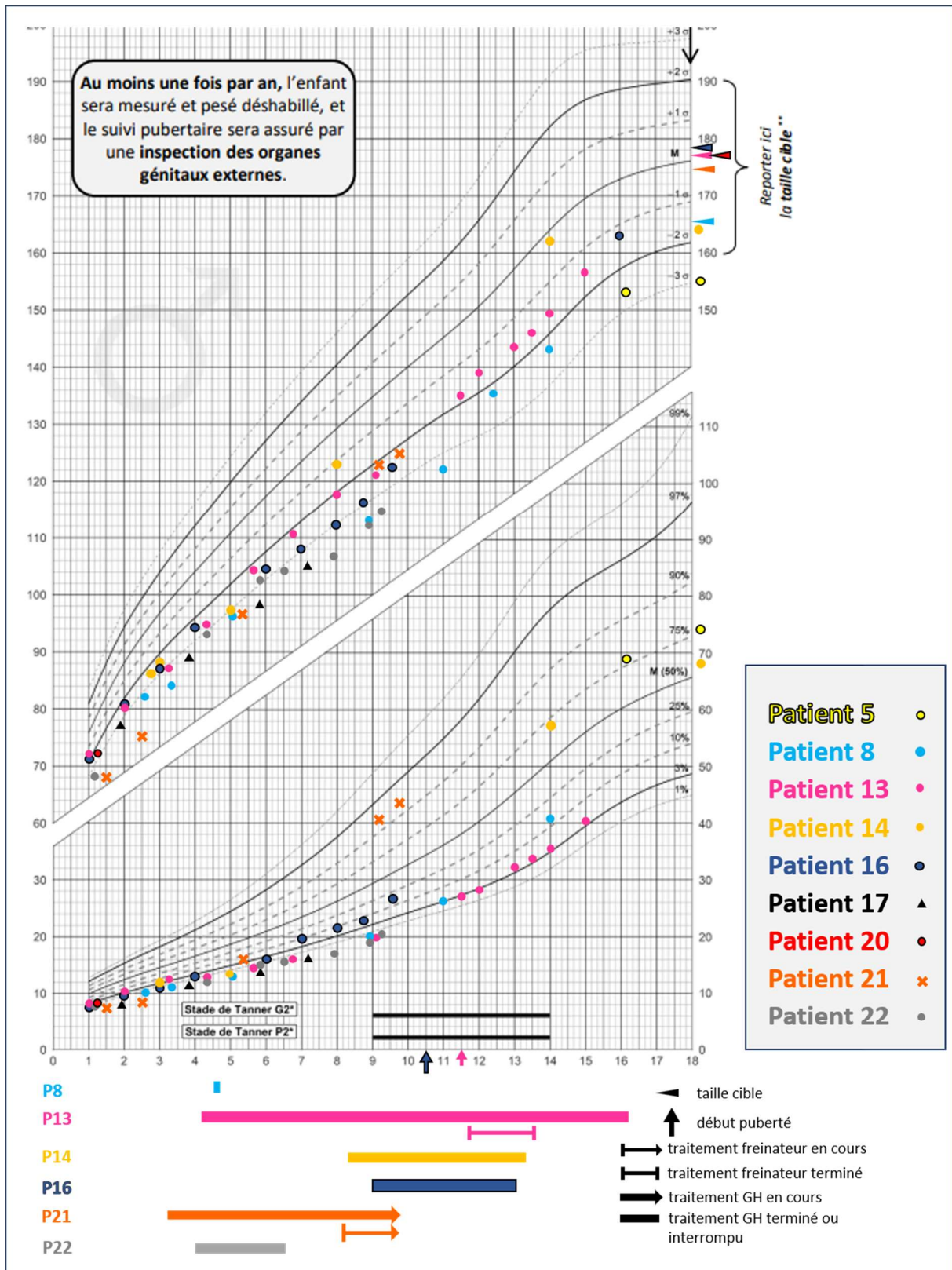


Figure 44-2 : Croissance des garçons de la cohorte

La correspondance entre les patients et les symboles est indiquée à droite de la courbe. Les tailles cibles connues sont indiquées en haut à droite par des têtes de flèches (les patients 13 et 20 ont la même taille cible). Une taille finale atteinte est représentée par le symbole du patient correspondant placé à droite de la courbe (après 18 ans). Sous la courbe sont indiqués les âges de début de puberté (flèches vers le haut) et les éventuels traitements par GH et freinateur de la puberté, comme le précise la légende. Le patient 8 a reçu un traitement par GH de très courte durée, interrompu du fait de malaises.

Concernant les filles :

- les trois patientes de la cohorte ayant atteint leur taille finale à la dernière évaluation (patientes 4, 7 et 9) mesurent respectivement 144,5 cm (-3 DS), 144 cm (-3 DS pour une taille cible à la médiane) et 147,5 cm (-2,5 DS). La première a reçu un traitement par hormone de croissance pendant environ un an à l'adolescence et un traitement freinateur de la puberté dont nous n'avons pas les détails, la deuxième n'a reçu qu'un traitement freinateur dans un contexte de puberté avancée et la troisième n'a, à notre connaissance, reçu ni l'un ni l'autre. Sur ces trois patientes, il n'est pas attendu de modification majeure de la croissance par rapport à l'histoire naturelle, du fait d'une durée de traitement courte (patiente 4) ou de l'absence d'effet significatif d'un traitement freinateur de puberté seul, non associé à la GH, hors contexte d'une authentique puberté précoce (soit avant 8 ans chez la fille ; la puberté a débuté vers 10 ans chez la patiente 7).

- deux autres patientes n'ont eu ni GH ni traitement freinateur ; il s'agit des deux seules patientes qui présentent, pour le moment, une taille dans la norme :

- la patiente 11, qui a la taille cible la plus élevée connue dans la cohorte (172,5 cm soit + 1 DS), avait 13 ans et 8 mois à la dernière évaluation, une puberté normale et était réglée depuis un peu plus d'un an ; elle n'avait pas encore atteint sa taille finale, qui devrait se situer aux alentours de - 2 DS, soit 3 DS en dessous de sa taille cible.
- la patiente 23, qui est également porteuse d'un syndrome de Marfan familial ; les tailles de ses parents ne sont pas connues

L'analyse des courbes de croissance des patientes de notre cohorte montre une taille globalement inférieure de 3 déviations standard à celle de la population générale.

Concernant les garçons, nous avons moins de données et moins de recul. On note les éléments suivants :

- Le patient 5, qui n'a, *a priori*, pas été traité par GH, est le seul à avoir atteint sa taille finale (1m55 soit -3 DS) ; on ne connaît pas la taille de sa mère mais son père mesurait 1m60, il est donc probable que sa taille cible soit inférieure à la médiane, qui est de 1m76

- Les patients 13 et 16, qui ont été traités par GH respectivement dans le cadre d'un déficit partiel, en association avec un traitement freinateur de puberté, et dans le cadre d'un RCIU, ont commencé à ralentir leur vitesse de croissance et approchent de leur taille finale, qui devrait donc se situer entre - 1,5 et - 2 DS par rapport à leur taille cible, soit probablement un meilleur résultat que ce que l'histoire naturelle du syndrome laisse présager

- Le patient 21 présente une prise de poids considérable depuis l'âge de 4 ans ½, après l'instauration des traitements par GH et Risperdal (Figure 45). Son IMC est proche de 26 kg/m² à 9 ans. Il bénéficie

également d'un traitement freinateur pour une puberté précoce ; sur le plan statural, il rattrape une courbe normale basse (-2 DS) pour une taille cible légèrement inférieure à la médiane ; le dernier âge osseux à 10 ans 3 mois, évalué à 10 ans +/- 2 ans, ne permet pas de prédire la croissance résiduelle.

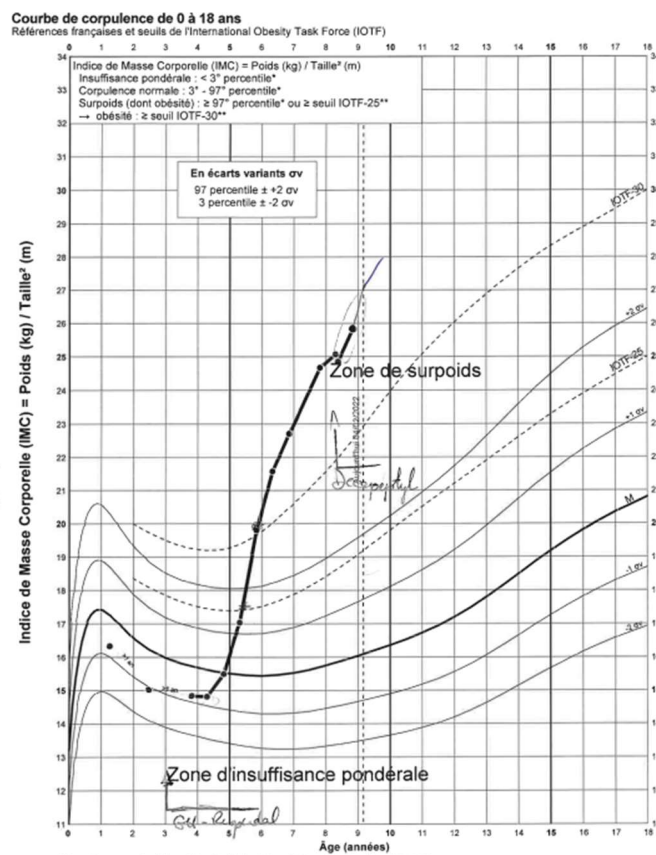


Figure 45 : Courbe de corpulence du patient 21

- Chez le patient 22, le traitement par GH (indication RCIU) a permis une légère accélération initiale de la vitesse de croissance qui ne s'est pas maintenue, et cette stagnation de la croissance malgré une augmentation des doses a conduit à l'arrêt du traitement au bout de 2 ans et demi pour évaluer l'évolution spontanée ; cet arrêt a été suivi d'un net ralentissement de la croissance (passage de - 2,9 DS à - 3,5 DS selon les courbes locales) qui a fait réintroduire la GH, avec une accélération progressive de la vitesse de croissance l'amenant à une taille à - 3,1 DS.

Comme dans la littérature, tous les patients de la série présentent un retard d'âge osseux avant la puberté (données non présentées).

Evaluation de la tolérance et de l'efficacité du traitement par GH

Nous n'aborderons pas ici les éventuelles difficultés de tolérance physique et psychologique relatives au mode et à la fréquence d'administration du traitement (injection sous-cutanée

quotidienne). Le traitement par GH est en général initié en hôpital de jour, avec des séances d'éducation thérapeutique.

La dose initiale est en moyenne de 0,035 mg/kg/j. Une surveillance régulière de la tolérance biologique et de l'efficacité du traitement est mise en place par les endocrinopédiatres. La valeur de l'IGF-1, notamment, est scrupuleusement suivie ; elle permet d'évaluer l'observance, de dépister une éventuelle résistance si elle est anormalement élevée ; si elle se situe dans les normes, l'augmentation régulière de la dose de GH est possible.

L'efficacité à court terme est évaluée par le calcul de la vitesse de croissance sur les mois précédents et par le gain de taille en DS. A chaque consultation (au moins tous les 6 mois), l'endocrinopédiatre réévalue l'intérêt de poursuivre ou non le traitement et d'augmenter ou non les doses.

Le traitement n'est en général pas débuté avant 4 ans (notamment dans l'indication RCIU, qui requiert l'absence de rattrapage à l'âge de 4 ans). A partir de cet âge, chez certains enfants, un bénéfice attendu de la GH sur le tonus par exemple, peut inciter à initier le traitement rapidement.

S'il est nécessaire de suivre plus longtemps la cinétique de croissance et de déterminer l'effet du traitement sur la taille finale, en tenant compte de la taille cible, il semble néanmoins que, quelle que soit l'indication (RCIU ou déficit partiel en GH), le traitement par GH, combiné en cas de puberté précoce ou avancée à un freinateur, présente une certaine efficacité sur la croissance staturale.

Des études plus approfondies, en collaboration avec les endocrinopédiatres, pourraient permettre de quantifier ses effets et de préciser l'attitude thérapeutique.

2. Caractéristiques morphologiques

a) *Morphologie faciale et générale*

Nous ne reprenons pas ici l'ensemble des éléments morphologiques détaillés dans la revue de la littérature. Nous avons pu examiner la morphologie de 16 patients, soit en consultation soit sur photographies. Leur faciès était typique ; nous n'avons pas vu de photographies de la patiente qui présente un double diagnostic (syndrome de Marfan familial).

La description de la morphologie de la patiente 18, dont nous n'avons pas non plus vu les photographies, est un peu inhabituelle, avec en particulier de grandes fentes palpébrales orientées en bas et en dehors, des appendices pré-auriculaires bilatéraux et un rétrognathisme. De façon intéressante, après le diagnostic de FHS obtenu par exome, cette patiente a bénéficié d'un séquençage de génome complet du fait d'un tableau considéré comme atypique, avec microcéphalie sévère (-4 DS) et dysplasie auriculaire. Aucune autre variation pathogène n'a été identifiée.

Nous avons par ailleurs retrouvé dans plusieurs dossiers la notion d'un teint particulier, souvent décrit comme bistre ; cela semble néanmoins à nuancer selon l'origine ethnique des patients. Chez 4 patients, des particularités des cheveux étaient signalées, ils apparaissaient épars, ne poussant pas, fins, cassants.

b) *Anomalies des extrémités, cliniques et radiologiques*

Les anomalies des extrémités sont presque constantes dans la série (21/22). Des photographies des mains de certains patients de la cohorte sont présentées sur la figure 46. On retrouve les anomalies décrites dans la littérature : des mains plutôt courtes avec une brachydactylie (particulièrement marquée en e) ; des brachytéléphalangies (b) ; des brachymésophalangies (2^{ème} et 5^{ème} doigts en e) souvent associées à une clinodactylie du 5^{ème} doigt (e) ; des pouces courts, larges et épais ; des phalanges distales élargies, parfois décrites "en palette" (a) ; des ongles petits, éventuellement bombés, "en verre de montre" (a et c) ; des articulations saillantes (a,c, g), aspect plus marqué chez les patients adultes ; des anomalies des plis, ici un pli palmaire transverse unique bilatéral (e). On note en f et g une probable déformation de Kirner, décrite dans la partie II, qui n'a jamais été associée au syndrome de Floating-Harbor à notre connaissance.

Sur le plan radiologique (Figure 47), comme dans la littérature, on observe fréquemment un trouble du modelage et une brachymésophalangie, en particulier des 2^{ème} et 5^{ème} doigt, une brachytéléphalangie, une brachymétacarpie du premier rayon. Nous ne disposons pas de radiographies montrant de façon évidente des épiphyses en cône.

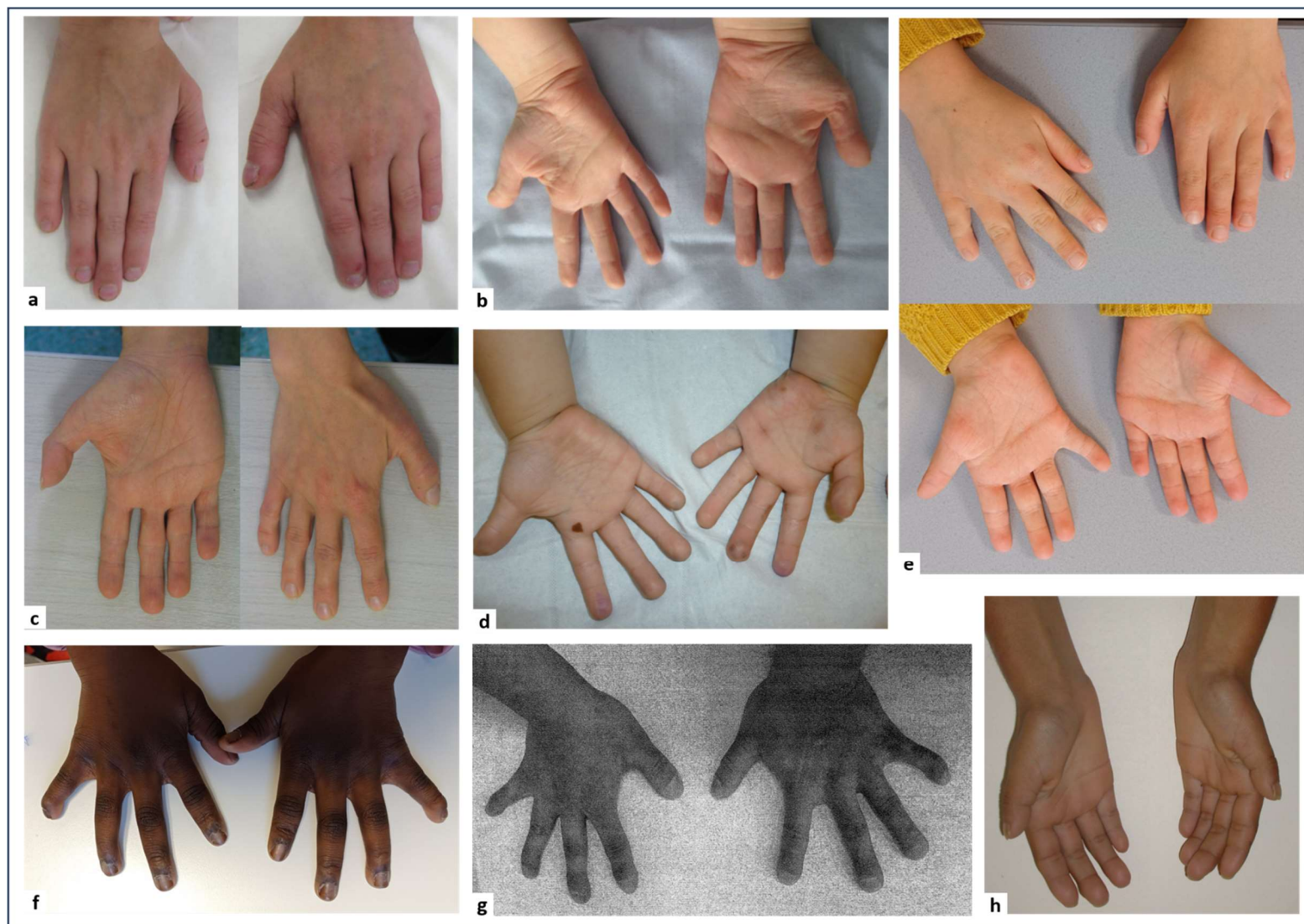


Figure 46 : Photographies de mains de patients de notre série

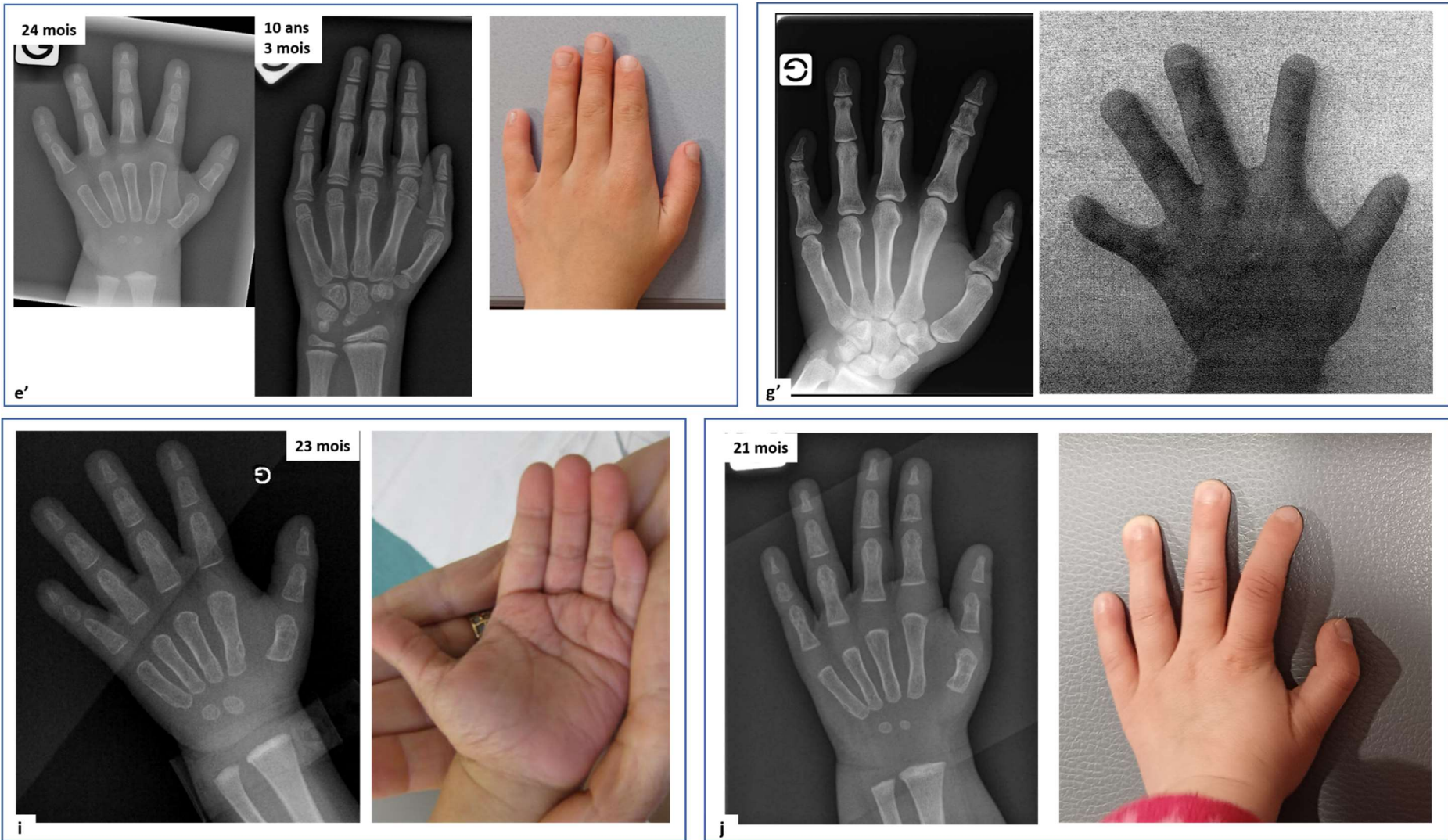


Figure 47 : Aspect clinico-radiologique des mains de 4 patients

Anomalies mineures des pieds (Figure 48) : on observe des hallux larges, des ongles souvent dystrophiques et plutôt petits, des chevauchements d'orteils et des inégalités de longueur des orteils qui peuvent apparaître avec l'âge (comme on le voit sur les photographies de droite, représentant les pieds d'une même patiente à 22 mois puis à 13 ans), ce qui suggère un trouble de la croissance de certaines épiphyses des phalanges ou des métatarsiens.



Figure 48 : Anomalies des pieds chez les patients de notre cohorte

3. Aspects neurologiques

a) Neurodéveloppement

Le trouble du neurodéveloppement est constant dans la série, comme dans la littérature, et se manifeste au moins par un retard important du langage et des difficultés persistantes de langage prédominant sur le versant expressif. Nous souhaitons préciser ultérieurement la description de ces troubles, des rééducations et des méthodes alternatives de communication mises en place chez ces patients.

En ce qui concerne les capacités cognitives, il existe une déficience intellectuelle chez 7 patients (compte rendu de bilan neuropsychologique n=3, compte rendu médical n=1, scolarité IME n=3) ; la déficience est légère chez 3 patients, moyenne chez 1 patiente, non déterminée pour les autres. Quatre patients présentent des résultats hétérogènes qui ne permettent pas le calcul d'un QI total. Nous ne disposons pas de bilans pour les autres patients.

Contrairement à ce qui est souvent écrit au sujet du syndrome de Floating-Harbor, le retard de développement moteur est fréquent également. On observe ici un retard de marche

chez 8 enfants sur 21 (38 %), et une marche à 18 mois chez 4 autres enfants. L'âge moyen de la marche dans cet échantillon est de 17 mois $\frac{1}{2}$, l'âge médian de 18 mois.

b) Autres

Des anomalies neurologiques sont retrouvées chez 14 patients sur 21 (67 %) ; il peut s'agir d'épilepsie (n=3), d'anomalies médullaires (n=3), de malformations de Chiari (n=2), d'anomalies cérébrales non spécifiques ou d'anomalies de l'examen clinique neurologique (troubles mictionnels et déficit des releveurs, hypo/hypersensibilité à la douleur, ptosis, syncinésies, oscillations de la tête).

Une fossette sacrée est présente chez 6 patients ; elle était associée à une anomalie médullaire qui a été opérée chez l'une des patientes, et à une cavité de syringomyélie qui a régressé spontanément chez une autre patiente.

4. Atteinte ORL

L'atteinte ORL est extrêmement fréquente ; elle concerne 20 patients sur 22 (91 %).

Hormis les otites, qui sont presque constantes et nécessitent le plus souvent la pose d'aérateurs trans-tympaniques, parfois des tympanoplasties, on relève un cas de dysplasie du pavillon de l'oreille avec agénésie du conduit auditif externe, dont nous n'avons pas trouvé de description dans la littérature.

Un autre patient présente une fente labio-palatine, qui est assez rare (2 patients identifiés dans la littérature).

Enfin, une patiente présente une surdité de perception bilatérale, appareillée, pour laquelle elle a bénéficié d'explorations génétiques ; la surdité de perception semble rare également dans les publications.

5. Atteintes cranio-faciale, maxillaire et dentaire

Il est possible que la prévalence des anomalies cranio-faciales dans le tableau présenté en annexe soit surestimée, pour les raisons évoquées en début de section (on ne mentionne pas souvent, par exemple, l'absence de trouble de l'articulé dentaire, et il n'est pas toujours facile de savoir si cela a été recherché).

Une atteinte crânio-maxillo-faciale est identifiée chez au moins 12/21 patients (57 %) ; deux d'entre eux présentent une craniosténose, dont l'une considérée comme complexe, opérée à l'âge de 6 mois $\frac{1}{2}$, chez une patiente qui a également eu, par la suite, une chirurgie d'avancée maxillaire. Nous n'avons pas identifié de cas de craniosténose nécessitant une chirurgie dans la littérature.

Au moins 3 patients de la série ont une hypomaxillie ou une rétromaxillie ; il est possible qu'elle soit présente chez d'autres patients pour lesquels est indiqué un trouble de l'articulé dentaire avec tendance à la classe III squelettique ou un prognathisme, qui pourrait être une impression de prognathisme liée à la rétrusion maxillaire. L'hypo-développement du maxillaire semble en tout cas plus fréquent que ce qui est mentionné dans la littérature.

De façon concordante avec la littérature, les anomalies dentaires sont fréquentes et de nature variée : hypoplasie de l'émail, retard d'éruption, malpositions, dents petites, écartées, surnuméraires, manquantes, incluses, caries...

6. Atteinte orthopédique

Dix patients sur 21 (soit 48 %) présentent des anomalies orthopédiques, dont certaines sont sévères. En particulier, 4 patientes ont développé une ostéochondrite de hanche :

	Patiente 3	Patiente 4	Patiente 9	Patiente 10
Ostéochondrite uni- ou bilatérale	Bilatérale	Unilatérale	Bilatérale	Unilatérale
Age	4 ans ½	10 ans	Toute petite enfance	5 ans 4 mois
Sous traitement GH (ou peu après l'arrêt) ?	Oui	Non	Non	Oui
Si oui, depuis combien de temps ?	Avait été traitée pdt 2 ans, ttt arrêté depuis quelques mois			1 an
Anomalies orthopédiques associées	Pseudarthrose claviculaire droite opérée à 9 ans 1/2		Pseudarthrose claviculaire bilatérale	A 12 ans : ostéopénie, tassements vertébraux fracturaires
Facteurs de risque connus				Surpoids

Table 15 : Cas d'ostéochondrite de hanche dans la cohorte. Ttt = traitement

On constate que ces évènements d'ostéochondrite ne sont survenus que chez des filles, alors que, comme nous l'avons vu, c'est une maladie habituellement plus fréquente chez les garçons. Elles ont été diagnostiquées à un âge typique pour les patientes 3 et 10, de façon très précoce pour la patiente 9 et plutôt tardive pour la patiente 4. On ne voit pas ici de lien évident entre le traitement par GH et des caractéristiques particulières de l'ostéochondrite (âge de survenue, caractère uni- ou bilatéral). Les deux patientes présentant une ostéochondrite bilatérale ont également une pseudarthrose claviculaire, et elles sont les seules de la série pour lesquelles cette anomalie soit confirmée (il y a également, dans la cohorte, un cas d'encoche claviculaire et un cas d'anomalie clinique de la clavicule dont on ne connaît pas l'aspect radiologique).

La figure 49 montre l'évolution de l'ostéochondrite de hanche bilatérale et la pseudarthrose claviculaire droite chez la patiente 4, dont la prise en charge a été chirurgicale :

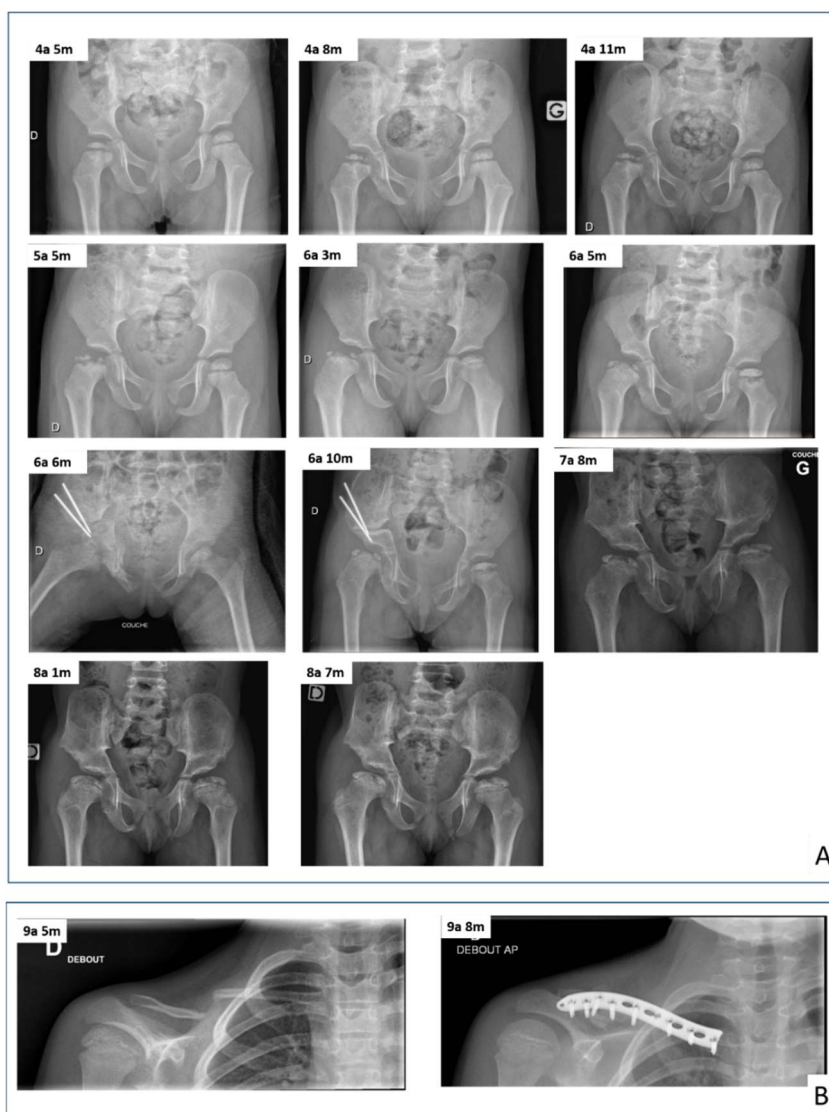


Figure 49 : Atteinte orthopédique chez la patiente 3. A. Ostéochondrite bilatérale de hanche. Fragmentation progressive des noyaux des épiphyses fémorales supérieures, droite puis gauche. Nécrose plus marquée à droite ; *coxa magna* et *breva* ; chirurgie par triple ostéotomie pelvienne pour couverture de tête.

7. Difficultés alimentaires et atteinte digestive

Les difficultés alimentaires ou digestives sont presque constantes, présentes chez 22 patients sur 23 (96 %). Il s'agit de difficultés précoces, fréquemment néonatales, avec un RGO fréquent, un petit appétit, une stagnation pondérale pouvant nécessiter la mise en place d'une gastrostomie (2 patients) ; des troubles du transit sont récurrents, parfois la constipation est au premier plan dans les plaintes de la famille (patiente 11).

8. Atteinte cardiaque

Des anomalies cardiaques ont été mises en évidence chez 7 patients, sur 16 dont on sait qu'ils ont eu au moins une échographie cardiaque (le plus souvent de façon systématique). Les anomalies sont diverses, malformatives ou non.

L'atteinte cardiaque de deux de nos patients était déjà publiée (patients 16 et 23, ayant respectivement une insuffisance aortique grade 1 sans bicuspidie et une CIA associée à une dilatation aortique dans un contexte de syndrome de Marfan familial). Celle du patient 13 a été découverte depuis, à l'âge de 13 ans ½, dans le cadre d'un bilan de malaises d'allure vagale ; il présente une aorte ascendante de taille un peu augmentée, nécessitant une surveillance annuelle. Un autre cas de dilatation aortique est rapporté dans la littérature, en association avec d'autres anomalies, chez un enfant de moins de 7 ans. Il pourrait d'agir d'une complication rare du syndrome.

9. Atteinte rénale

Sur les 15 patients de notre cohorte ayant eu un bilan, deux présentent une malformation (duplication ou hypoplasie rénale), un autre patient a des antécédents de calcul rénal et d'ectasie pyélique dans les premiers mois de vie, et une néphrocalcinose transitoire est suspectée chez une quatrième patiente.

10. Anomalies génito-urinaires

Les anomalies des OGE touchent très majoritairement les garçons. Dans cette série, sur 9 patients, 6 ont au moins une anomalie (67 %) : 4 présentent un micropénis (3 ont reçu un traitement par testostérone, avec une évolution favorable), 3 un hypospadias et 2 une cryptorchidie.

11. Atteinte ophtalmologique

Une fréquence très élevée de troubles ophtalmologiques est mise en évidence : 18 patients sur 21. Certaines atteintes ne sont pas précisées mais il y a au moins 19 % de strabisme (4/21), 67 % de troubles de la réfraction (14/21) dont la moitié d'astigmatisme (33 %, 7/21).

12. Syndrome de Floating-Harbor et cancer

Un diagnostic de cancer du sein à l'âge de 41 ans chez l'une de nos patientes, en l'absence de syndrome de prédisposition identifié malgré les analyses réalisées, nous a conduits à inclure dans notre fiche clinique une question concernant les antécédents tumoraux afin de les rechercher de façon systématique dans notre cohorte. Aucun autre cas n'a été rapporté.

Dans la littérature, à notre connaissance, un seul cas de tumeur est rapporté ; il s'agit d'un gangliogliome intra-médullaire, chez un patient pour lequel l'analyse moléculaire n'est pas mentionnée (Nelson et al. 2009).

13. Autres

Nous avons constaté au cours de ce travail une fréquence élevée d'atopie, avec des manifestations assez sévères, plusieurs cas de céphalées chroniques, et nous avons eu l'impression d'une perception particulière de la douleur chez certains patients (hyposensibilité chez certains, histoire de douleurs chroniques invalidantes chez d'autres), sans qu'il soit possible, pour le moment, d'interpréter ces informations.

14. Cas cliniques particuliers

a) *Patiente n°18*

Cette patiente, issue d'une grossesse gémellaire, présentait un RCIU, un retard de croissance avec des troubles digestifs importants nécessitant une gastrostomie, une microcéphalie acquise sévère (-5 DS à 3 ans 4 mois), une dysplasie auriculaire droite avec agénésie du conduit auditif externe. Du fait de ce tableau considéré comme atypique, elle a bénéficié, après le diagnostic de FHS par exome, d'un séquençage de génome qui n'a pas identifié d'autre variant pathogène, ce qui est un élément intéressant et en faveur d'une sévérité variable du syndrome.

b) *Patiente n°23*

Il s'agit d'une patiente déjà rapportée dans la littérature qui présente un double diagnostic de syndrome de Floating-Harbor et de syndrome de Marfan familial (hérité du père). De façon

intéressante, malgré la co-existence des deux maladies, sa morphologie faciale est qualifiée de "très évocatrice" de syndrome de Floating-Harbor et décrite ainsi, à 6 et 7 ans : front haut, hypertélorisme, racine du nez large, hypoplasie des ailes du nez, pointe du nez bulbeuse, une columelle longue, descendant très en dessous des ailes du nez, philtrum très court, bouche large avec des lèvres très fines (notamment la lèvre supérieure), micrognathisme. Le palais n'est pas étroit, ni ogival. Oreilles très bas implantées, petites, rondes, basculées en arrière, avec un hélix hypoplasique à partir de la moitié inférieure de l'oreille et absence de lobule. Dolichosténomélie en rapport avec le syndrome de Marfan, mains longues et fines avec aspect d'arachnodactylie, syndactylie cutanée bilatérale des 3^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} doigts. Cou assez court, avec un discret pterygium colli.

Le diagnostic a été évoqué cliniquement à l'issue de la première consultation.

Cette patiente présente des atteintes ophtalmologique et orthopédique vraisemblablement attribuables au syndrome de Marfan (elle a notamment été opérée d'une scoliose, comme son frère qui est également porteur de la maladie familiale). En ce qui concerne les anomalies cardiaques, si la dilatation aortique est plus probablement liée ici au syndrome de Marfan, celui-ci n'explique pas la CIA.

c) Cas fœtal

Une interruption médicale de grossesse a été pratiquée à 33 SA + 6 jours chez une patiente de 30 ans pour un syndrome polymalformatif chez un fœtus masculin.

Après une échographie normale au premier trimestre, l'échographie du deuxième trimestre avait fait suspecter un rétrécissement valvulaire pulmonaire associé à des reins en fer-à-cheval. L'échographie de référence à 27 SA + 3 jours confirmait le rétrécissement de la valve pulmonaire et montrait une mauvaise croissance du ventricule droit, très petit par rapport au ventricule gauche mais tripartite avec une bonne contractilité ; un tronc artériel pulmonaire légèrement dilaté ; une très petite CIV musculaire ; une fuite tricuspide. Une hypoplasie du corps calleux a également été mise en évidence. Le poids fœtal estimé était au 11^{ème} percentile.

L'échographie à 31 SA + 3 j montrait un RCIU au 1^{er} percentile, à pôle céphalique préservé, la cardiopathie à type de sténose valvulaire pulmonaire avec hypertrophie ventriculaire droite et fuite tricuspide, une anomalie de forme et de position des reins sans pouvoir confirmer un rein en fer-à-cheval et un aspect inhabituel du cavum, apparaissant échogène, ainsi qu'un corps calleux de longueur au 1^{er} percentile et apparaissant fin.

Un prélèvement invasif a été réalisé et le séquençage d'exome a mis en évidence une variation tronquante de *SRCAP*, considérée de classe 4 : c.7220_7221del,p.Gln2407Argfs*35. Une variation identique au niveau protéique mais différente au niveau nucléotidique (c.7218_7219delTC) est déjà rapportée.

d) Cas d'un patient porteur de la variation p.Arg2329*

Les données cliniques d'un patient porteur de la variation p.Arg2329*, déjà mise en évidence chez une patiente de la littérature, nous ont initialement été adressées ; ce patient, né eutrophe à terme, présente une déficience intellectuelle légère avec retard d'âge osseux mais sans retard de croissance (nous ne connaissons malheureusement pas sa taille cible, dont nous avons vu qu'elle était un déterminant important de la croissance, dans le syndrome de Floating-Harbor comme chez les autres enfants) et avec des caractéristiques morphologiques peu spécifiques. Il n'a pas eu de troubles digestifs et ne présente ni anomalies dentaires, ni troubles visuels, ni anomalies des extrémités. Il a en revanche une surdité et une épilepsie. L'ensemble du tableau clinique nous paraissant atypique, nous n'avons pas inclus ce patient dans la description de notre série, dans l'hypothèse d'un autre phénotype lié au gène *SRCAP*.

15. Episignatures

Parallèlement à ce travail clinique sur le syndrome de Floating-Harbor, nous avons collaboré à un projet d'étude de la signature épigénétique du syndrome, mené au sein de l'UMR 1245 – Cancer and Brain Genetics, dirigée par le Professeur Gaël Nicolas. Nous remercions vivement toutes les personnes impliquées dans ce projet

Ce projet s'inscrit dans le contexte de l'identification de variants de signification incertaine de plus en plus nombreux, pour lesquels la signature épigénétique apparaît comme une alternative aux études fonctionnelles, en particulier dans le cas des chromatinopathies, qui sont responsables d'une dérégulation épigénétique globale du génome.

Lorsqu'une signature épigénétique robuste et spécifique est disponible pour une maladie donnée, on s'attend à ce que la comparaison du profil de méthylation de l'ADN d'un individu porteur d'un VSI avec les profils des témoins d'une part et des patients porteurs de variants pathogènes pour ce phénotype d'autre part, permette de reclasser ce variant comme bénin ou pathogène (ou, éventuellement, intermédiaire entre les deux groupes).

Des échantillons de sang périphérique de patients de la série, d'un patient présentant le phénotype de trouble du neurodéveloppement lié à un variant proximal de *SRCAP*, ainsi que de patients porteurs de VSI, ont été adressés au laboratoire par les cliniciens référents ; les premiers résultats de cette étude sont présentés sur la figure 50.

L'analyse en composante principale et la *heatmap* montrent un regroupement des témoins d'une part (en vert), des patients porteurs d'un syndrome de Floating-Harbor (rouge), d'autre part ; ceux-ci présentent un profil de méthylation semblable, composé d'une majorité de positions hyperméthylées (en jaune sur la *heatmap*).

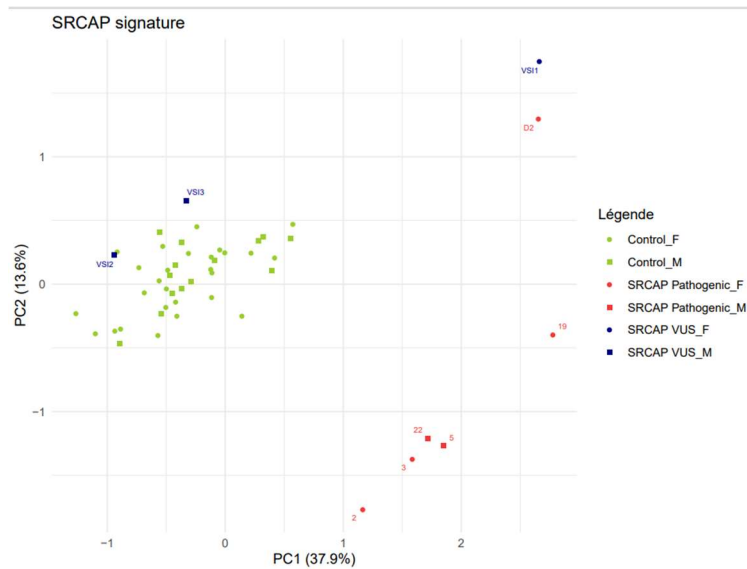


Figure 50-1 : Episignature associée au gène *SRCAP* – Analyse en composante principale

Les numéros des échantillons correspondent aux identifiants des patients de la série.

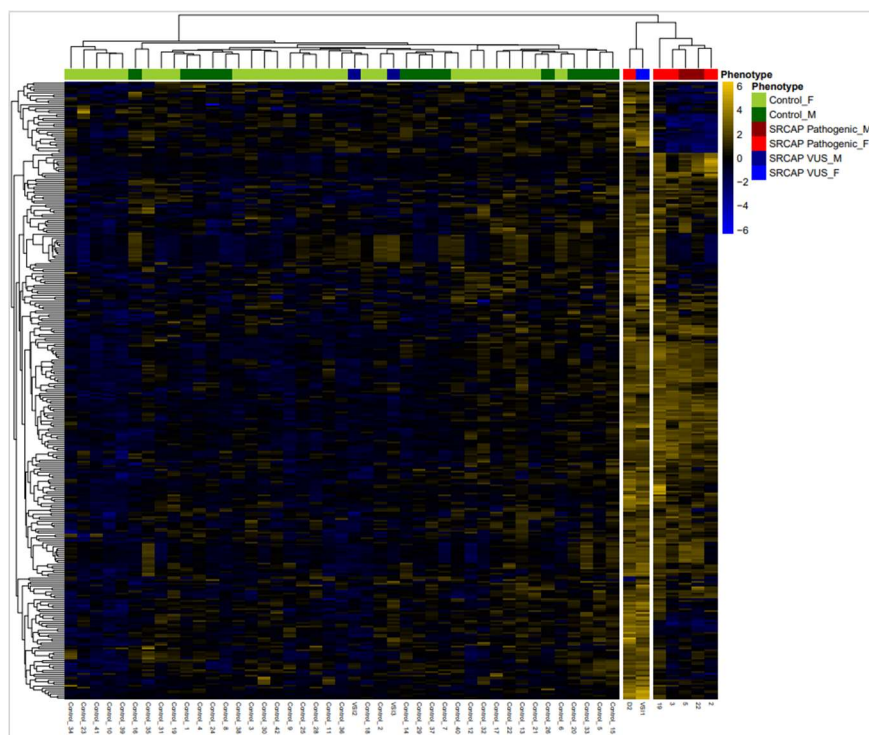


Figure 50-2 : Episignature associée au gène *SRCAP* – Heatmap

A noter que l'un des individus en rouge, D2, présente en réalité un phénotype de trouble du neurodéveloppement, différent du syndrome de Floating-Harbor, ce qui était énoncé par le clinicien mais l'information n'était pas connue des personnes qui ont analysé la signature épigénétique. Les échantillons en bleu correspondent à des patients porteurs de VSI. Deux de ces patients présentent une signature proche de celle des témoins (argument en faveur du caractère bénin de ces variants), le troisième une signature proche de celle correspondant un phénotype proximal de SRCAP.

IV. Discussion

L'étude de cette série de cas français et la comparaison à la revue détaillée de la littérature après un travail de recoupement et de tri des cas certains, typiques et incertains, nous permet de confirmer la robustesse du phénotype du syndrome de Floating-Harbor. Les éléments permettant d'accéder au diagnostic sont renforcés. En ce qui concerne les complications et la prise en charge des patients au cours de leur suivi, ce travail permet de dégager des points importants en vue de la rédaction de recommandations. Nous discuterons quelques-unes des questions et réflexions qui ont émergé au cours de cette étude.

A. Aspects cliniques

Nous nous sommes attachés à décrire les caractéristiques morphologiques du syndrome de Floating-Harbor et leur évolution au cours du temps, avec l'objectif d'établir des critères diagnostiques concernant la morphologie (à l'heure actuelle, la morphologie faciale caractéristique fait partie de la triade diagnostique, sans plus de précisions).

Il nous paraît important de préciser, dans notre série de patients, le profil cognitif et langagier, que nous n'avons pas développé et qui est assez variable.

En collaboration avec les endocrinopédiatres, nous souhaitons mieux caractériser et quantifier l'histoire évolutive de la croissance de ces patients, les effets du traitement par hormone de croissance et les relations avec le développement pubertaire. L'existence de plusieurs cas d'ostéochondrite de hanche, pour lesquels il semble difficile d'établir un lien de cause à effet avec le traitement par GH, incite néanmoins à une vigilance particulière, chez tous les enfants atteints de syndrome de Floating-Harbor et *a fortiori* en cas de traitement par GH.

Nous aimerions également approfondir les aspects concernant une éventuelle maladie vasculaire cérébrale afin de déterminer si les recommandations à ce sujet peuvent être précisées.

Par ailleurs, il était mentionné pour certains patients une hypoensensibilité à la douleur, ce qui semblait connu de certains cliniciens comme faisant partie du syndrome mais n'était pas rapporté dans la littérature à notre connaissance. Nous n'avons pas posé précisément cette question dans la fiche de renseignements cliniques mais cela a en effet été signalé pour certains patients. Au contraire, deux patients se plaignent de douleurs chroniques, dont l'un présente un tableau extrêmement sévère avec des douleurs invalidantes et des traitements multiples, et plusieurs se plaignent de céphalées. Nous nous interrogeons donc sur une perception particulière de la douleur chez ces patients.

Si le syndrome se caractérise par une triade constante de retard de croissance, trouble du langage et particularités morphologiques, nous avons montré au cours de ce travail qu'une grande

diversité de signes pouvait s'associer à cette triade. Les difficultés alimentaires et digestives, en particulier, semblent presque constantes en période néonatale ou dans la toute petite enfance, et les troubles visuels sont très fréquents. D'autres éléments sont plus variables.

Il est intéressant de constater que, dans notre cohorte comme dans la littérature, certains patients présentant un tableau jugé atypique ont bénéficié d'explorations plus larges (soit du fait de l'absence d'orientation diagnostique, soit pour rechercher une autre cause expliquant mieux le tableau plus sévère) et que ces analyses n'ont pas identifié d'autre cause à la présentation atypique, ce qui est en faveur d'une sévérité variable du syndrome.

B. Diagnostic différentiel

D'assez nombreux diagnostics différentiels peuvent être proposés, selon l'âge et la porte d'entrée clinique.

Devant le retard de croissance associé à de grandes difficultés alimentaires, un syndrome de Silver-Russell est volontiers évoqué. Dans les premiers mois de vie, la distinction sur les caractéristiques morphologiques n'est pas toujours évidente. Dans le syndrome de Floating-Harbor, les difficultés alimentaires sont globalement moins sévères.

L'association de difficultés alimentaires, de difficultés ORL et d'une dysmorphie dont certains éléments sont communs au FHS, peut également faire évoquer une microdélétion 22q11.2.

Devant le retard de croissance, un syndrome 3M peut être envisagé mais se distingue assez facilement du syndrome de Floating-Harbor par l'absence de retard de langage expressif.

Dans l'enfance, du fait de l'association du retard de croissance, du retard de développement et des particularités morphologiques, l'un des premiers diagnostics différentiels est le syndrome de Rubinstein-Taybi, dont les bases moléculaires expliquent la proximité clinique avec le Floating-Harbor. Le retard de développement généralement plus sévère, les particularités morphologiques différentes du visage (notamment l'aspect des yeux au sourire dans le Rubinstein-Taybi) et des extrémités ainsi que des atteintes d'organes différentes permettent de distinguer les deux syndromes.

Dans notre série, les autres diagnostics différentiels évoqués étaient le syndrome tricho-rhino-phalangien ; le syndrome de Noonan ; la dysostose mandibulo-faciale de Guion-Almeida (*EFTUD2*) ; le syndrome de Seckel dans une forme mineure ; pour l'une des patientes, les syndromes d'Oliver-MacFarlane et Dubowitz ou une laminopathie ; le syndrome de Smith-Lemli-Opitz dans une forme modérée ; la microdélétion 4p chez la patiente présentant un phénotype atypique.

C. Aspects moléculaires

Nous avons retrouvé, dans cette cohorte, les variants majoritaires responsables du syndrome de Floating-Harbor, dans les mêmes proportions que dans la littérature ; nous rapportons deux nouveaux variants.

Nous n'avons pas formellement recherché de corrélation génotype-phénotype au cours de ce travail. Toutefois, comme nous l'avons développé dans les cas particuliers, un patient porteur de la variation p.Arg2329* présente un phénotype atypique pour un syndrome de Floating-Harbor ; il n'a, notamment, pas de retard de croissance. Cette variation située dans l'exon 33 de *SRCAP* est la plus proximale rapportée dans ce cadre diagnostique ; de façon très intéressante, la seule patiente de la littérature portant le même variant, dans une série de patient avec FHS, est distinguée des autres patients par les auteurs dans la mesure où elle ne présente pas de déficience intellectuelle et a suivi une scolarité normale (Seifert et al. 2014). La photographie fournie à l'âge de 5 ans et demi n'est pas incompatible avec un diagnostic de Floating-Harbor mais ne montre pas de signes très caractéristiques :



(Seifert et al. 2014)

Contrairement à notre patient, cette enfant présente un retard statural à $-3,4$ DS. Sa taille cible n'est pas précisée non plus.

Ces présentations atypiques (et différentes l'une de l'autre) pourraient relever de la variabilité phénotypique classique du syndrome de Floating-Harbor mais il pourrait aussi s'agir de l'autre phénotype, associé aux variants proximaux du gène, ou une sorte d'effet frontière à la limite de la région échappant au NMD, ce que les auteurs évoquent également.

Il serait très intéressant de pouvoir analyser la signature épigénétique chez ce patient afin de rechercher des arguments en faveur de l'une de ces hypothèses et, de manière générale, chez les patients présentant un phénotype atypique, de voir si la signature épigénétique est modifiée et peut suggérer l'existence d'un diagnostic supplémentaire à identifier.

Cet outil dont l'expertise se développe au laboratoire sera également une aide précieuse à l'interprétation des variants de signification inconnue.

V. Conclusion et perspectives

Après une revue des cas de syndrome de Floating-Harbor de la littérature, nous avons réalisé la description d'une série française dans le cadre de laquelle nous avons eu la chance de rencontrer, avec leurs familles, plusieurs patients dont certains ont pu eux-mêmes exprimer ou confirmer leur souhait de participer à cette étude et d'apporter leur aide afin de contribuer à une meilleure connaissance de ce syndrome très rare. Cela nous a permis de mettre en lien les connaissances théoriques issues du travail bibliographique et la pratique clinique.

Nous avons donc pu constituer une série de 23 cas français du syndrome. Au moins deux cas supplémentaires devraient être inclus prochainement. La consultation du fichier Excel mis à disposition en mai 2024 par la BNDMR, qui recense le nombre de patients codés pour chaque diagnostic de maladie rare, a montré que 88 patients, tous vivants, avaient un diagnostic de Floating-Harbor dans la base de données, qui regroupe 835 à 860 000 patients. Même si ces chiffres sont approximatifs, ils confirment qu'il s'agit d'une maladie très rare (à titre de comparaison, 467 et 468 patients sont respectivement codés avec un diagnostic de syndrome de Rubinstein-Taybi et de KBG) dont nous avons pu réunir un quart à un tiers des patients dans cette série.

Nous allons poursuivre le travail de caractérisation phénotypique de cette cohorte, notamment en ce qui concerne la croissance et l'évaluation de l'efficacité des traitements, le langage et le profil cognitif, ainsi que d'autres éléments cliniques qui ont pu émerger et pour lesquels des précisions sont nécessaires.

Nous travaillerons à l'établissement de recommandations de prise en charge de cette maladie génétique très rare, issues de la littérature et de nos observations. Ces recommandations seront rédigées sous la forme d'un Protocole National de Diagnostic et de Soins.

Sur le plan diagnostique, dans le prolongement de l'étude phénotypique, l'étude de l'épissignature de cette chromatinopathie dont les premiers résultats sont très probants devrait permettre une aide à l'interprétation d'éventuels variants de signification inconnue (classe 3) ou de variants pathogènes pour lesquels le phénotype associé est atypique ou peu spécifique.

Bibliographie

- Adeb, Melkamu, Daichi Hayashi, et Yogesh Kumar. 2016. « Kirner's Deformity of the Fifth Finger: A Case Report ». *BMC Musculoskeletal Disorders* 17 (1): 440. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1300-8>.
- Agrawal, Sahil, Saloni Gupta, Swechya Neupane, et Deepsekhar Das. 2021. « Floating Harbour Syndrome with Medial Entropion: A Rare Association and Brief Review ». *BMJ Case Reports* 14 (5): e242125. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-242125>.
- Ala-Mello, S., et M. Peippo. 1996. « Two More Diagnostic Signs in the Floating-Harbor Syndrome ». *Clinical Dysmorphology* 5 (1): 85-88. <https://doi.org/10.1097/00019605-199601000-00014>.
- Ala-Mello, Sirpa, et Maarit Peippo. 2004. « The First Finnish Patient with the Floating-Harbor Syndrome: The Follow-up of Eight Years ». *American Journal of Medical Genetics. Part A* 130A (3): 317-19. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30303>.
- Alanis, Samantha, M. P. Blair, L. M. Kaufman, G. Bhat, et Michael J. Shapiro. 2023. « Floating-Harbor Syndrome with Chorioretinal Colobomas ». *Ophthalmic Genetics*, septembre, 1-3. <https://doi.org/10.1080/13816810.2023.2255895>.
- « American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.) ». s. d.
- Amita, Moirangthem, Priyanka Srivastava, Divya Agarwal, et Shubha R. Phadke. 2016. « Floating Harbor Syndrome ». *Indian Journal of Pediatrics* 83 (8): 896-97. <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2153-8>.
- Angelillo, Nicola, Brigida Di Costanzo, et Umberto Barillari. 2010. « Speech-Language Evaluation and Rehabilitation Treatment in Floating-Harbor Syndrome: A Case Study ». *Journal of Communication Disorders* 43 (3): 252-60. <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2010.01.001>.
- Aref-Eshghi, Erfan, Jennifer Kerkhof, Victor P. Pedro, Mouna Barat-Houari, Nathalie Ruiz-Pallares, Jean-Christophe Andrau, Didier Lacombe, et al. 2020. « Evaluation of DNA Methylation Episignatures for Diagnosis and Phenotype Correlations in 42 Mendelian Neurodevelopmental Disorders ». *The American Journal of Human Genetics* 106 (3): 356-70. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.01.019>.
- Arpin, Stéphanie, Alexandra Afenjar, Béatrice Dubern, Annick Toutain, Sylvie Cabrol, et Delphine Héron. 2012. « Floating-Harbor Syndrome: Report on a Case in a Mother and Daughter, Further Evidence of Autosomal Dominant Inheritance ». *Clinical Dysmorphology* 21 (1): 11-14. <https://doi.org/10.1097/MCD.0b013e32834af5a7>.
- Asseidat, Ibrahim, et Lawrence M. Kaufman. 2009. « Ocular Abnormalities in Floating-Harbor Syndrome ». *Journal of AAPOS: The Official Publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 13 (2): 218-20. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2008.11.002>.
- Bastaki, L., M. M. H. El-Nabi, A. S. Azab, S. A. Gouda, A. M. Al-Wadaani, et K. K. Naguib. 2007. « Floating-Harbor Syndrome in a Kuwaiti Patient: A Case Report and Literature Review ». *Eastern Mediterranean Health Journal = La Revue De Sante De La Mediterranee Orientale = Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit* 13 (4): 975-79.
- Berberoğlu, Merih. 2009. « Precocious Puberty and Normal Variant Puberty: Definition, etiology, diagnosis and current management - Review ». *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 1 (4): 164-74. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v1i4.3>.

- Bishop, Dorothy V.M., Margaret J. Snowling, Paul A. Thompson, Trisha Greenhalgh, et al. and the CATALISE-2 consortium. 2017. « Phase 2 of CATALISE: A Multinational and Multidisciplinary Delphi Consensus Study of Problems with Language Development: Terminology ». *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 58 (10): 1068-80. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12721>.
- Bo, Hui, Lihong Jiang, Jiaqi Zheng, et Jie Sun. 2021. « Floating-Harbor Syndrome Treated With Recombinant Human Growth Hormone: A Case Report and Literature Review ». *Frontiers in Pediatrics* 9 (novembre):747353. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.747353>.
- Breault, Chantale, Marie-Julie Béliveau, Fannie Labelle, Florence Valade, et Natacha Trudeau. 2019. « Le trouble développemental du langage (TDL) : mise à jour interdisciplinaire ». *Neuropsychologie clinique et appliquée* 3 (Fall 2019): 64-81. <https://doi.org/10.46278/j.ncacn.20190717>.
- Budisteanu, M, N Bögershausen, Sm Papuc, S Moosa, M Thoenes, D Riga, A Arghir, et B Wollnik. 2018. « Floating-Harbor Syndrome: Presentation of the First Romanian Patient with a SRCAP Mutation and Review of the Literature ». *Balkan Journal of Medical Genetics* 21 (1): 83-86. <https://doi.org/10.2478/bjmg-2018-0005>.
- Cannavò, S., L. Bartolone, D. Lapa, M. Venturino, B. Almoto, A. Violi, et F. Trimarchi. 2002. « Abnormalities of GH Secretion in a Young Girl with Floating-Harbor Syndrome ». *Journal of Endocrinological Investigation* 25 (1): 58-64. <https://doi.org/10.1007/BF03343962>.
- Carel, Jean-Claude, Emmanuel Ecosse, Fabienne Landier, Djamila Meguellati-Hakkas, Florentia Kaguelidou, Grégoire Rey, et Joël Coste. 2012. « Long-Term Mortality after Recombinant Growth Hormone Treatment for Isolated Growth Hormone Deficiency or Childhood Short Stature: Preliminary Report of the French SAGhE Study ». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97 (2): 416-25. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1995>.
- Catassi, Carlo, Elena F Verdu, Julio Cesar Bai, et Elena Lionetti. 2022. « Coeliac Disease ». *The Lancet* 399 (10344): 2413-26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00794-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00794-2).
- Cavallo, Federica, Angelika Mohn, Francesco Chiarelli, et Cosimo Giannini. 2021. « Evaluation of Bone Age in Children: A Mini-Review ». *Frontiers in Pediatrics* 9 (mars):580314. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.580314>.
- Chudley, A. E., et S. P. Moroz. 1991. « Floating-Harbor Syndrome and Celiac Disease ». *American Journal of Medical Genetics* 38 (4): 562-64. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320380413>.
- Colino-Sanguino, Yolanda, Susan J. Clark, et Fatima Valdes-Mora. 2022. « The H2A.Z-Nucleosome Code in Mammals: Emerging Functions ». *Trends in Genetics* 38 (3): 273-89. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2021.10.003>.
- Coughlin, Daniel J., Charles A. Miller, et A. Jesse Schuette. 2017. « Treatment of Moyamoya Disease and Unruptured Intracranial Aneurysm in Floating-Harbor Syndrome ». *World Neurosurgery* 104 (août):1049.e1-1049.e6. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.05.083>.
- Davalos, I. P., L. E. Figuera, L. Bobadilla, R. Martinez-Martinez, E. Matute, M. G. Partida, L. A. Bañuelos, et M. L. Ramirez-Dueñas. 1996. « Floating-Harbor Syndrome. A Neuropsychological Approach ». *Genetic Counseling (Geneva, Switzerland)* 7 (4): 283-88.
- David, A., M. Vincent, M.-P. Quéré, T. Lefrançois, E. Frampas, et A. David. 2015. « Isolated and Syndromic Brachydactylies: Diagnostic Value of Hand X-Rays ». *Diagnostic and Interventional Imaging* 96 (5): 443-48. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.12.007>.
- De Benedetto, M. S., F. M. Mendes, S. Hirata, R. O. Guaré, A. S. Haddad, et A. L. Ciamponi. 2004. « Floating-Harbor Syndrome: Case Report and Craniofacial Phenotype Characterization ».

International Journal of Paediatric Dentistry 14 (3): 208-13. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2004.00528.x>.

Denduluri, Sahitya K., Olumuyiwa Idowu, Zhongliang Wang, Zhan Liao, Zhengjian Yan, Maryam K. Mohammed, Jixing Ye, et al. 2015. « Insulin-like Growth Factor (IGF) Signaling in Tumorigenesis and the Development of Cancer Drug Resistance ». *Genes & Diseases* 2 (1): 13-25. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2014.10.004>.

Depallens, Sarah, Nicolas Lutz, Raffaella Carlomagno, Blaise Meyrat, Mirjam Schuler Barazzoni, Yves Yamgoue Tchameni, Andrès Pascual, François Scerba, et Andrea Superti-Furga. 2016. « Pédiatrie ». *Revue Médicale Suisse* 12 (500-01): 71-74. <https://doi.org/10.53738/REVMED.2016.12.500-01.0071>.

Dobrzynski, Wojciech, Julia Stawinska-Dudek, Natalia Moryto, Dominika Lipka, et Marcin Mikulewicz. 2024. « Floating-Harbor Syndrome: A Systematic Literature Review and Case Report ». *Journal of Clinical Medicine* 13 (12): 3435. <https://doi.org/10.3390/jcm13123435>.

Domaschenz, Renae, Sebastian Kurscheid, Maxim Nekrasov, Shuyi Han, et David J. Tremethick. 2017. « The Histone Variant H2A.Z Is a Master Regulator of the Epithelial-Mesenchymal Transition ». *Cell Reports* 21 (4): 943-52. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.09.086>.

Donbaloğlu, Zeynep, Berna Singin, Sezer Acar, Aynur Bedel, Ebru Barsal Çetiner, Bilge Aydın Behram, Mesut Parlak, et Hale Tuhan. 2023. « Evaluation of the Growth Response of Children with Growth Hormone Deficiency According to the Peak Growth Hormone Levels in Provocation Tests ». *Archives de Pédiatrie* 30 (8): 573-79. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2023.08.005>.

Dong, Shunli, Jinhua Han, Hongxia Chen, Ting Liu, Michael S. Y. Huen, Yeran Yang, Caixia Guo, et Jun Huang. 2014. « The Human SRCAP Chromatin Remodeling Complex Promotes DNA-End Resection ». *Current Biology: CB* 24 (18): 2097-2110. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.07.081>.

Ercoskun, Pelin, et Cigdem Yuce-Kahraman. 2021. « Novel Findings in Floating-Harbor Syndrome and a Mini-Review of the Literature ». *Molecular Syndromology* 12 (1): 52-56. <https://doi.org/10.1159/000512050>.

Fairbank, S. M., W. M. Rozen, et C. J. Coombs. 2015. « The Pathogenesis of Kirner's Deformity: A Clinical, Radiological and Histological Study ». *Journal of Hand Surgery (European Volume)* 40 (6): 633-37. <https://doi.org/10.1177/1753193414551911>.

Feingold, Murray. 2006. « Thirty-two Year Follow-up of the First Patient Reported with the Floating-Harbor Syndrome ». *American Journal of Medical Genetics Part A* 140A (7): 782-84. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31159>.

Filho, Leopoldino Capelozza, Antonio David Correa Normando, et Omar Gabriel Da Silva Filho. 1996. « Isolated Influences of Lip and Palate Surgery on Facial Growth: Comparison of Operated and Unoperated Male Adults with UCLP ». *The Cleft Palate Craniofacial Journal* 33 (1): 51-56. https://doi.org/10.1597/1545-1569_1996_033_0051_iiolap_2.3.co_2.

Flatt, Adrian E. 2005. « The Troubles with Pinkies ». *Baylor University Medical Center Proceedings* 18 (4): 341-44. <https://doi.org/10.1080/08998280.2005.11928094>.

Flaus, Andrew, et Tom Owen-Hughes. 2019. « The Face of Chromatin Variants ». *Cell* 178 (6): 1284-86. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.024>.

Fryns, J. P., A. Kleczkowska, J. Timmermans, et H. van den Berghe. 1996. « The Floating-Harbor Syndrome: Two Affected Siblings in a Family ». *Clinical Genetics* 50 (4): 217-19. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1996.tb02629.x>.

Galli-Tsinopoulou, Assimina, Ioannis Kyrgios, Eleftheria Emmanouilidou, Ioanna Maggana, Eleni Kotanidou, Paraskevi Kokka, et Charilaos Stylianou. 2011. « Growth Hormone Deficiency: An Unusual Presentation of Floating Harbor Syndrome ». *Hormones (Athens, Greece)* 10 (3): 236-40. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1314>.

García, Roberto J., Sarina G. Kant, Jan M. Wit, et Verónica Mericq. 2012. « Clinical and Genetic Characteristics and Effects of Long-Term Growth Hormone Therapy in a Girl with Floating-Harbor Syndrome ». *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM* 25 (1-2): 207-12. <https://doi.org/10.1515/jpem.2011.406>.

Genc, G., A. Sarac, N. Erkek Atay, et F. Kulali. 2008. « Floating-Harbor Syndrome: Case Report ». *Minerva Pediatrica* 60 (2): 249-51.

Gerundino, Francesca, Guiseppina Marseglia, Chiara Pescucci, Elisabetta Pelo, Matteo Benelli, Claudia Giachini, Benedetta Federighi, Carla Antonelli, et Francesca Torricelli. 2014. « 16p11.2 de Novo Microdeletion Encompassing SRCAP Gene in a Patient with Speech Impairment, Global Developmental Delay and Behavioural Problems ». *European Journal of Medical Genetics* 57 (11-12): 649-53. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.09.009>.

Greenberg, Rachel S., Hannah K. Long, Tomek Swigut, et Joanna Wysocka. 2019. « Single Amino Acid Change Underlies Distinct Roles of H2A.Z Subtypes in Human Syndrome ». *Cell* 178 (6): 1421-1436.e24. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.002>.

Guo, Michael H., Yiping Shen, Emily C. Walvoord, Timothy C. Miller, Jennifer E. Moon, Joel N. Hirschhorn, et Andrew Dauber. 2014. « Whole Exome Sequencing to Identify Genetic Causes of Short Stature ». *Hormone Research in Paediatrics* 82 (1): 44-52. <https://doi.org/10.1159/000360857>.

Haidar, Rachid K., Mona P. Nasrallah, Asdghig H. Der-Boghossian, et Ismat B. Ghanem. 2011. « Orthopedic Complications Related to Growth Hormone Therapy in a Pediatric Population ». *Journal of Pediatric Orthopaedics B* 20 (1): 57-61. <https://doi.org/10.1097/BPB.0b013e32833ed967>.

Hanzlik, Emily, et Joseph Gigante. 2017. « Microcephaly ». *Children* 4 (6): 47. <https://doi.org/10.3390/children4060047>.

Hendrickx, Jan-Jaap, Kathelijnn Keymolen, Brigitte Desprechins, Jan Casselman, et Frans Gordts. 2010. « Floating-Harbor Syndrome Associated with Middle Ear Abnormalities ». *American Journal of Medical Genetics. Part A* 152A (1): 161-64. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33033>.

Herchenröther, Andreas, Tim M. Wunderlich, Jie Lan, et Sandra B. Hake. 2023. « Spotlight on Histone H2A Variants: From B to X to Z ». *Seminars in Cell & Developmental Biology* 135 (février):3-12. <https://doi.org/10.1016/j.semcd.2022.03.025>.

Hersh, J. H., K. R. Groom, F. F. Yen, et G. D. Verdi. 1998. « Changing Phenotype in Floating-Harbor Syndrome ». *American Journal of Medical Genetics* 76 (1): 58-61.

Hilmi Merzouk, Sana. 2020. « Thèse : Evaluation des facteurs prédictifs de réponse au traitement par hormone de croissance chez les patients déficitaires en hormone de croissance et ceux nés petits pour l'âge gestationnel suivis au CHU Amiens-Picardie ».

Hoffman, Julien I.E, et Samuel Kaplan. 2002. « The Incidence of Congenital Heart Disease ». *Journal of the American College of Cardiology* 39 (12): 1890-1900. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01886-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01886-7).

Homma, Thais K., Bruna L. Freire, Rachel Honjo, Andrew Dauber, Mariana F. A. Funari, Antonio M. Lerario, Edoarda V. A. Albuquerque, et al. 2019. « Growth and Clinical Characteristics of Children with

- Floating-Harbor Syndrome: Analysis of Current Original Data and a Review of the Literature ». *Hormone Research in Paediatrics* 92 (2): 115-23. <https://doi.org/10.1159/000503782>.
- Hood, Rebecca L., Matthew A. Lines, Sarah M. Nikkel, Jeremy Schwartzentruber, Chandree Beaulieu, Małgorzata J.M. Nowaczyk, Judith Allanson, et al. 2012. « Mutations in SRCAP, Encoding SNF2-Related CREBBP Activator Protein, Cause Floating-Harbor Syndrome ». *The American Journal of Human Genetics* 90 (2): 308-13. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.12.001>.
- Hou, Cuilan, Lijian Xie, Qingzhu Qiu, Hao Lin, Wei Liu, Xiaomin Sun, Yongwei Zhang, Meng Xu, Yun Li, et Tingting Xiao. 2021. « Generation of an Induced Pluripotent Stem Cell Line from a Chinese Han Infant with Floating-Harbor Syndrome Accompanied with Dilated Cardiomyopathy ». *Stem Cell Research* 51 (mars):102182. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2021.102182>.
- Houlston, R. S., A. L. Collins, N. R. Dennis, et I. K. Temple. 1994. « Further Observations on the Floating-Harbor Syndrome ». *Clinical Dysmorphology* 3 (2): 143-49.
- Husson, Thomas, François Lecoquierre, Gaël Nicolas, Anne-Claire Richard, Alexandra Afenjar, Séverine Audebert-Bellanger, Catherine Badens, et al. 2024. « Episignatures in Practice: Independent Evaluation of Published Episignatures for the Molecular Diagnostics of Ten Neurodevelopmental Disorders ». *European Journal of Human Genetics* 32 (2): 190-99. <https://doi.org/10.1038/s41431-023-01474-x>.
- Inoue, Takano, Akie Nakamura, Megumi Iwahashi-Odano, Kanako Tanase-Nakao, Keiko Matsubara, Junko Nishioka, Yoshihiro Maruo, et al. 2020. « Contribution of Gene Mutations to Silver-Russell Syndrome Phenotype: Multigene Sequencing Analysis in 92 Etiology-Unknown Patients ». *Clinical Epigenetics* 12 (1): 86. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00865-x>.
- Ioan, D. M., et J. P. Fryns. 2003. « Floating-Harbor Syndrome in Two Sisters: Autosomal Recessive Inheritance or Germinal Mosaicism? ». *Genetic Counseling (Geneva, Switzerland)* 14 (4): 431-33.
- Jeon, Jooyoung, Eu-Seon Noh, et Il Tae Hwang. 2024. « Floating-Harbor Syndrome in a Korean Patient with Short Stature and Early Puberty: A Case Report ». *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, janvier. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2024.2023-12-12>.
- Johnston, H., J. Kneer, I. Chackalaparampil, P. Yaciuk, et J. Chrivia. 1999. « Identification of a Novel SNF2/SWI2 Protein Family Member, SRCAP, Which Interacts with CREB-Binding Protein ». *The Journal of Biological Chemistry* 274 (23): 16370-76. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.23.16370>.
- Kasuki, Leandro, Bernardo Maia, et Mônica R. Gadelha. 2022. « Acromegaly and Colorectal Neoplasm: An Update ». *Frontiers in Endocrinology* 13 (juin):924952. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.924952>.
- Kehrer, M., A. Beckmann, J. Wyduba, U. Finckh, A. Dufke, U. Gaiser, et A. Tzschach. 2014. « Floating-Harbor Syndrome: SRCAP Mutations Are Not Restricted to Exon 34 ». *Clinical Genetics* 85 (5): 498-99. <https://doi.org/10.1111/cge.12199>.
- Ko, Jaemin, Jason H. Pomerantz, Hazel Perry, Joseph T. Shieh, Anne M. Slavotinek, Snehlata Oberoi, et Ophir D. Klein. 2020. « Case Report of Floating-Harbor Syndrome With Bilateral Cleft Lip ». *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 57 (1): 132-36. <https://doi.org/10.1177/1055665619858257>.
- Kobor, Michael. S, Shivkumar Venkatasubrahmanyam, Marc D Meneghini, Jennifer W Gin, Jennifer L Jennings, Andrew J Link, Hiten D Madhani, et Jasper Rine. 2004. « A Protein Complex Containing the Conserved Swi2/Snf2-Related ATPase Swr1p Deposits Histone Variant H2A.Z into Euchromatin ». Édité par Peter Becker. *PLoS Biology* 2 (5): e131. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020131>.

Koçak. s. d. « Ek Bulguları ile Floating Harbor Sendromu ».

Kreienbaum, Carlotta, Lena W. Paasche, et Sandra B. Hake. 2022. « H2A.Z's 'Social' Network: Functional Partners of an Enigmatic Histone Variant ». *Trends in Biochemical Sciences* 47 (11): 909-20. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2022.04.014>.

Krogan, Nevan J., Michael-Christopher Keogh, Nira Datta, Chika Sawa, Owen W. Ryan, Huiming Ding, Robin A. Haw, et al. 2003. « A Snf2 Family ATPase Complex Required for Recruitment of the Histone H2A Variant Htz1 ». *Molecular Cell* 12 (6): 1565-76. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(03\)00497-0](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(03)00497-0).

Kurzbuch, Arthur R., et Shailendra Magdum. 2016. « Chiari I Malformation as Part of the Floating-Harbor Syndrome? ». *European Journal of Medical Genetics* 59 (12): 615-17. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.10.011>.

Lacombe, D., M. A. Patton, C. Elleau, et J. Battin. 1995. « Floating-Harbor Syndrome: Description of a Further Patient, Review of the Literature, and Suggestion of Autosomal Dominant Inheritance ». *European Journal of Pediatrics* 154 (8): 658-61. <https://doi.org/10.1007/BF02079072>.

Laird, Peter W. 2010. « Principles and Challenges of Genome-Wide DNA Methylation Analysis ». *Nature Reviews Genetics* 11 (3): 191-203. <https://doi.org/10.1038/nrg2732>.

Le Goff, Carine, Clémentine Mahaut, Armand Bottani, Berenice Doray, Alice Goldenberg, Anne Moncla, Sylvie Odent, et al. 2013. « Not All Floating-Harbor Syndrome Cases Are Due to Mutations in Exon 34 of SRCAP ». *Human Mutation* 34 (1): 88-92. <https://doi.org/10.1002/humu.22216>.

Leisti, J., D. W. Hollister, et D. L. Rimoin. 1975. « The Floating-Harbor Syndrome ». *Birth Defects Original Article Series* 11 (5): 305.

Leroux, J., S. Abu Amara, et J. Lechevallier. 2018. « Legg-Calvé-Perthes Disease ». *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* 104 (1): S107-12. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2017.04.012>.

Lim, Jonghwa, Gimin Kim, Jaesik Lee, Soonhyeun Nam, et Hyunjung Kim. 2022. « Dental and Skeletal Characteristics and Behavioral Aspects of the Patient with Floating-Harbor Syndrome Compared with Twin Sister ». *THE JOURNAL OF THE KOREAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY* 49 (2): 234-40. <https://doi.org/10.5933/JKAPD.2022.49.2.234>.

Lipson, A. 1991. « Floating Harbor and the Good Ship Shprintzen ». *Journal of Medical Genetics* 28 (11): 807-8. <https://doi.org/10.1136/jmg.28.11.807-a>.

Long, Haizhen, Liwei Zhang, Mengjie Lv, Zengqi Wen, Wenhao Zhang, Xiulan Chen, Peitao Zhang, et al. 2020. « H2A.Z Facilitates Licensing and Activation of Early Replication Origins ». *Nature* 577 (7791): 576-81. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1877-9>.

Lopez, Estelle, Patrick Callier, Valérie Cormier-Daire, Didier Lacombe, Anne Moncla, Armand Bottani, Sandy Lambert, et al. 2012. « Search for a Gene Responsible for Floating-Harbor Syndrome on Chromosome 12q15q21.1 ». *American Journal of Medical Genetics. Part A* 158A (2): 333-39. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34401>.

Mastromauro, Concetta, Cosimo Giannini, et Francesco Chiarelli. 2023. « Short stature related to Growth Hormone Insensitivity (GHI) in childhood ». *Frontiers in Endocrinology* 14 (mars):1141039. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1141039>.

Mattick, J, et P Amaral. 2022. « RNA, the Epicenter of Genetic Information: A new understanding of molecular biology. » *Abingdon (UK): CRC Press*.

Mayro, Eileen L., Lisa A. Hark, Eric Shiuey, Michael Pond, Linda Siam, Tamara Hill-Bennett, Judie Tran, et al. 2018. « Prevalence of Uncorrected Refractive Errors among School-Age Children in the School

District of Philadelphia ». *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 22 (3): 214-217.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2018.01.011>.

Menzies, Lara, Felice D'Arco, Vijeya Ganesan, et Jane A. Hurst. 2020. « Intracranial Vascular Pathology in Two Further Patients with Floating-Harbor Syndrome: Proposals for Cerebrovascular Disease Risk Management ». *European Journal of Medical Genetics* 63 (4): 103785. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.103785>.

Midro, A. T., B. Olchowik, M. Rogowska, E. Hubert, E. Hassman-Poznańska, A. Papasz, S. Szulc, et A. Wiśniewski. 1997. « Floating Harbor Syndrome. Case Report and Further Syndrome Delineation ». *Annales De Genetique* 40 (3): 133-38.

Milani, Donatella, Giulietta Scuvera, Marta Gatti, Gianluca Tolva, Francesca Bonarrigo, Susanna Esposito, et Cristina Gervasini. 2018. « Perthes Disease: A New Finding in Floating-Harbor Syndrome ». *American Journal of Medical Genetics Part A* 176 (3): 703-6. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38605>.

Mizuguchi, Gaku, Xuetong Shen, Joe Landry, Wei-Hua Wu, Subhojit Sen, et Carl Wu. 2004. « ATP-Driven Exchange of Histone H2AZ Variant Catalyzed by SWR1 Chromatin Remodeling Complex ». *Science* 303 (5656): 343-48. <https://doi.org/10.1126/science.1090701>.

Monroy, M. Alexandra, Natalie M. Schott, Linda Cox, J. Don Chen, Mary Ruh, et John C. Chrivia. 2003. « SNF2-Related CBP Activator Protein (SRCAP) Functions as a Coactivator of Steroid Receptor-Mediated Transcription through Synergistic Interactions with CARM-1 and GRIP-1 ». *Molecular Endocrinology* 17 (12): 2519-28. <https://doi.org/10.1210/me.2003-0208>.

Muir, Nicole Y., Glenn B. Allard, et Cheryl Greenberg. 1999. « Oral Language Development in a Child With Floating-Harbor Syndrome ». *Language, Speech, and Hearing Services in Schools* 30 (2): 207-11. <https://doi.org/10.1044/0161-1461.3002.207>.

Nagasaki, Keisuke, Tadashi Asami, Hidetoshi Sato, Yohei Ogawa, Toru Kikuchi, Akihiko Saitoh, Tsutomu Ogata, et Maki Fukami. 2014. « Long-Term Follow-up Study for a Patient with Floating-Harbor Syndrome Due to a Hotspot SRCAP Mutation ». *American Journal of Medical Genetics. Part A* 164A (3): 731-35. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36314>.

Nelson, Rachel A., Michelle McNamara, William Ellis, Rebecca Stein-Wexler, Billur Moghaddam, et Theodore Zwerdling. 2009. « Floating-Harbor Syndrome and Intramedullary Spinal Cord Ganglioglioma: Case Report and Observations from the Literature ». *American Journal of Medical Genetics. Part A* 149A (10): 2265-69. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33014>.

Nguengang Wakap, Stéphanie, Deborah M. Lambert, Annie Olry, Charlotte Rodwell, Charlotte Gueydan, Valérie Lanneau, Daniel Murphy, Yann Le Cam, et Ana Rath. 2020. « Estimating Cumulative Point Prevalence of Rare Diseases: Analysis of the Orphanet Database ». *European Journal of Human Genetics* 28 (2): 165-73. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>.

Nikkel, Sarah M, Andrew Dauber, Sonja de Munnik, Meghan Connolly, Rebecca L Hood, Oana Caluseriu, Jane Hurst, et al. 2013. « The Phenotype of Floating-Harbor Syndrome: Clinical Characterization of 52 Individuals with Mutations in Exon 34 of SRCAP ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 8 (1): 63. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-63>.

Norbury, Courtenay Frazier, Debbie Gooch, Charlotte Wray, Gillian Baird, Tony Charman, Emily Simonoff, George Vamvakas, et Andrew Pickles. 2016. « The Impact of Nonverbal Ability on Prevalence and Clinical Presentation of Language Disorder: Evidence from a Population Study ». *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 57 (11): 1247-57. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12573>.

- Nowaczyk, Malgorzata JM, Sarah M. Nikkel, et Susan M. White. 2022. « Floating-Harbor Syndrome ». In *GeneReviews*[®], édité par Margaret P. Adam, Jerry Feldman, Ghayda M. Mirzaa, Roberta A. Pagon, Stephanie E. Wallace, Lora JH Bean, Karen W. Gripp, et Anne Amemiya. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114458/>.
- Olimpo, Marie. 2016. « Traitement orthopédique des dysmorphoses de classe III : où en est-on en 2015 ? »
- Onen, Abdurrahman. 2020. « Grading of Hydronephrosis: An Ongoing Challenge ». *Frontiers in Pediatrics* 8 (août):458. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00458>.
- Paluzzi, Alessandro, Laura J. Viva, Pali Kalsi, Nitin Mukerji, Nick Tzerakis, et Michael A. Patton. 2008. « Ruptured Cerebral Aneurysm in a Patient with Floating-Harbor Syndrome ». *Clinical Dysmorphology* 17 (4): 283-85. <https://doi.org/10.1097/MCD.0b013e328306a38d>.
- Paolella, Gaetana, Silvia Sposito, Antonio Massimiliano Romanelli, et Ivana Caputo. 2022. « Type 2 Transglutaminase in Coeliac Disease: A Key Player in Pathogenesis, Diagnosis and Therapy ». *International Journal of Molecular Sciences* 23 (14): 7513. <https://doi.org/10.3390/ijms23147513>.
- Park, Giho, Avinash B Patel, Carl Wu, et Robert K Louder. 2024. « Structures of H2A.Z-Associated Human Chromatin Remodelers SRCAP and TIP60 Reveal Divergent Mechanisms of Chromatin Engagement ». <https://doi.org/10.1101/2024.07.30.605802>.
- Patton, M A, J Hurst, D Donnai, C M McKeown, T Cole, et J Goodship. 1991. « Floating-Harbor Syndrome. » *Journal of Medical Genetics* 28 (3): 201-4. <https://doi.org/10.1136/jmg.28.3.201>.
- Pelletier, G, et M Feingold. 1973. « Case report 1 ». In *Syndrome identification. New York: National Foundation-March of Dimes. pp 8–9.*, Bergsma D, editor.
- Petit, Nicolas. 2020. « Proposition d'adaptation française et résumé des consensus du groupe CATALISE autour de l'identification des enfants avec trouble du langage, l'évaluation, le diagnostic et la terminologie à utiliser ». <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.33453.23526>.
- Pouliquen, D., A. Goldenberg, D. Hannequin, C. Lecointre, J. Lechevallier, V. Cormier-Daire, et O. Martinaud. 2012. « Detailed Neuropsychological Evaluation in a Patient with Floating Harbor Syndrome ». *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 34 (5): 445-52. <https://doi.org/10.1080/13803395.2011.646958>.
- Prosvirina, A, A Bolmasova, et M Melikyan. 2021. « A case of Floating-Harbor syndrome in a child with severe short stature. ESPE 2021. The 59th annual meeting online. »
- Raisner, Ryan M., Paul D. Hartley, Marc D. Meneghini, Marie Z. Bao, Chih Long Liu, Stuart L. Schreiber, Oliver J. Rando, et Hiten D. Madhani. 2005. « Histone Variant H2A.Z Marks the 5' Ends of Both Active and Inactive Genes in Euchromatin ». *Cell* 123 (2): 233-48. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.10.002>.
- Reschen, Michael, Usha Kini, Rebecca L. Hood, Kym M. Boycott, Jane Hurst, et Christopher A. O'Callaghan. 2012. « Floating-Harbor Syndrome and Polycystic Kidneys Associated with SRCAP Mutation ». *American Journal of Medical Genetics. Part A* 158A (12): 3196-3200. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35635>.
- Robinson, P. L., M. Shohat, R. M. Winter, W. J. Conte, D. Gordon-Nesbitt, M. Feingold, Z. Laron, et D. L. Rimoin. 1988. « A Unique Association of Short Stature, Dysmorphic Features, and Speech Impairment (Floating-Harbor Syndrome) ». *The Journal of Pediatrics* 113 (4): 703-6. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(88\)80384-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(88)80384-6).

- Rodríguez-Olivas, Armando O., Edgar Hernández-Zamora, et Elba Reyes-Maldonado. 2022. « Legg–Calvé–Perthes Disease Overview ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 17 (1): 125. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02275-z>.
- Rosen, A. C., R. F. Newby, C. M. Sauer, T. Lacey, T. A. Hammeke, et M. S. Lubinsky. 1998. « A Further Report on a Case of Floating-Harbor Syndrome in a Mother and Daughter ». *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 20 (4): 483-95. <https://doi.org/10.1076/jcen.20.4.483.1472>.
- Rots, Dmitrijs, Eric Chater-Diehl, Alexander J.M. Dingemans, Sarah J. Goodman, Michelle T. Siu, Cheryl Cytrynbaum, Sanaa Choufani, et al. 2021. « Truncating SRCAP Variants Outside the Floating-Harbor Syndrome Locus Cause a Distinct Neurodevelopmental Disorder with a Specific DNA Methylation Signature ». *The American Journal of Human Genetics* 108 (6): 1053-68. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.04.008>.
- Rouillon, I., N. Leboulanger, G. Roger, S. Marlin, et E.N. Garabédian. 2009. « L'insuffisance vélopharyngée chez l'enfant ». *Annales d'Otolaryngologie et de Chirurgie Cervico-faciale* 126 (3): 155-61. <https://doi.org/10.1016/j.aorl.2009.03.006>.
- Rubinstein, J. H. 2005. « Broad Thumb-Hallux (Rubinstein-Taybi) Syndrome 1957-1988 ». *American Journal of Medical Genetics* 37 (S6): 3-16. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320370603>.
- Rubio-Tapia, Alberto, Ivor D. Hill, Carol Semrad, Ciarán P. Kelly, Katarina B. Greer, Berkeley N. Limketkai, et Benjamin Lebwohl. 2023. « American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease ». *American Journal of Gastroenterology* 118 (1): 59-76. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002075>.
- Ruhf, Marie-Laure, Anne Braun, Ophelia Papoulas, John W. Tamkun, Neel Randsholt, et Marie Meister. 2001. « The *Domino* Gene of *Drosophila* Encodes Novel Members of the SWI2/SNF2 Family of DNA-Dependent ATPases, Which Contribute to the Silencing of Homeotic Genes ». *Development* 128 (8): 1429-41. <https://doi.org/10.1242/dev.128.8.1429>.
- Ruhl, Donald D., Jingji Jin, Yong Cai, Selene Swanson, Laurence Florens, Michael P. Washburn, Ronald C. Conaway, Joan Weliky Conaway, et John C. Chrivia. 2006. « Purification of a Human SRCAP Complex That Remodels Chromatin by Incorporating the Histone Variant H2A.Z into Nucleosomes ». *Biochemistry* 45 (17): 5671-77. <https://doi.org/10.1021/bi060043d>.
- Saeed, Khadeeja Ayyaz, et Fatimah Alsayer. 2024. « Floating-Harbor Syndrome and Provision of Dental Treatment: A Case Report of the Dental Considerations ». *Special Care in Dentistry: Official Publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*, février. <https://doi.org/10.1111/scd.12969>.
- Salerno, D. 2010. « L'hippocratismes digital ». *Rev Med Liège* 65 (2): 88-92.
- Sävendahl, Lars, Michel Polak, Philippe Backeljauw, Joanne C Blair, Bradley S Miller, Tilman R Rohrer, Anita Hokken-Koelega, Alberto Pietropoli, Nicky Kelepouris, et Judith Ross. 2021. « Long-Term Safety of Growth Hormone Treatment in Childhood: Two Large Observational Studies: NordiNet IOS and ANSWER ». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 106 (6): 1728-41. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab080>.
- Schenkel, Laila C., David I. Rodenhiser, Peter J. Ainsworth, Guillaume Paré, et Bekim Sadikovic. 2016. « DNA Methylation Analysis in Constitutional Disorders: Clinical Implications of the Epigenome ». *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 53 (3): 147-65. <https://doi.org/10.3109/10408363.2015.1113496>.

- Schröder, Linda C., Arttu Holkeri, Antti Eranti, M. Anette E. Haukilahti, Tuomas Kerola, Tuomas V. Kenttä, Kai Noponen, et al. 2022. « Poor R-Wave Progression as a Predictor of Sudden Cardiac Death in the General Population and Subjects with Coronary Artery Disease ». *Heart Rhythm* 19 (6): 952-59. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.02.010>.
- Schwitzgebel, Valérie, Mirjam Dirlewanger, Sandra Fatio, et Christoph A. Meier. 2005. « Traitement Par Hormone de Croissance : Phase de Transition de l'enfance à l'âge Adulte ». *Revue Médicale Suisse* 1 (6): 426-30. <https://doi.org/10.53738/REVMED.2005.1.6.0426>.
- Seifert, Wenke, Peter Meinecke, Gabriele Krüger, Eva Rossier, Wolfram Heinritz, Achim Wüsthof, et Denise Horn. 2014. « Expanded Spectrum of Exon 33 and 34 Mutations in SRCAP and Follow-up in Patients with Floating-Harbor Syndrome ». *BMC Medical Genetics* 15 (1): 127. <https://doi.org/10.1186/s12881-014-0127-0>.
- Shields, Lisa B. E., Dennis S. Peppas, et Eran Rosenberg. 2019. « Renal Calculus in Floating-Harbor Syndrome: A Case Report ». *Journal of Pediatric Health Care: Official Publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners* 33 (1): 97-101. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2018.07.009>.
- Singh, Akshara, Hind Pal Bhatia, Shveta Sood, Naresh Sharma, et Amit Mohan. 2017. « A Novel Finding of Oligodontia and Ankyloglossia in a 14-Year-Old with Floating-Harbor Syndrome ». *Special Care in Dentistry: Official Publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry* 37 (6): 318-21. <https://doi.org/10.1111/scd.12257>.
- Son, Hyun Woo, Jeong Eun Lee, Seung Hwan Oh, Changwon Keum, et Woo Yeong Chung. 2020. « Effects of Long-Term Growth Hormone Therapy in a Girl with Floating-Harbor Syndrome ». *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 25 (2): 126-31. <https://doi.org/10.6065/apem.1938144.072>.
- Stagi, Stefano, Fiorella Galluzzi, Giuseppe Bindi, Elisabetta Lapi, Cecilia Cecchi, Roberto Salti, et Francesco Chiarelli. 2007. « Precocious Puberty in a Girl with Floating-Harbor Syndrome ». *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM* 20 (12): 1333-37. <https://doi.org/10.1515/jpem.2007.20.12.1333>.
- Subramanian, Vidya, Paul A. Fields, et Laurie A. Boyer. 2015. « H2A.Z: a molecular rheostat for transcriptional control ». *F1000Prime Reports* 7 (janvier). <https://doi.org/10.12703/P7-01>.
- Supek, Fran, Ben Lehner, et Rik G.H. Lindeboom. 2021. « To NMD or Not To NMD: Nonsense-Mediated mRNA Decay in Cancer and Other Genetic Diseases ». *Trends in Genetics* 37 (7): 657-68. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2020.11.002>.
- Temtamy, S.A., et V.A. McKusick. 1978. « The Genetics of Hand Malformations. » In , Alan R Liss, Inc., New York, 187-299.
- Tianxiao, Ma, Dongyue Wang, et Lihua Song. 2020. « Kirner's Deformity of the Fifth Finger: A Case Report ». *Medicine* 99 (39): e22294. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022294>.
- Turkunova, Mariia E., Yury A. Barbitoff, Elena A. Serebryakova, Dmitrii E. Polev, Olga S. Berseneva, Elena B. Bashnina, Vladislav S. Baranov, Oleg S. Glotov, et Andrey S. Glotov. 2022. « Molecular Genetics and Pathogenesis of the Floating Harbor Syndrome: Case Report of Long-Term Growth Hormone Treatment and a Literature Review ». *Frontiers in Genetics* 13 (mai):846101. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.846101>.
- Turner, Justine M. 2018. « Diagnosis of Celiac Disease: Taking a Bite Out of the Controversy ». *Digestive Diseases and Sciences* 63 (6): 1384-91. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5050-3>.

- Uchino, A., A. Kato, M. Abe, et S. Kudo. 2001. « Association of cerebral arteriovenous malformation with cerebral arterial fenestration ». *European Radiology* 11 (3): 493-96. <https://doi.org/10.1007/s003300000640>.
- Vagge, Aldo, Lorenzo Ferro Desideri, Paolo Nucci, Massimiliano Serafino, Giuseppe Giannaccare, Andrea Lembo, et Carlo Enrico Traverso. 2018. « Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction (CNLDO): A Review ». *Diseases* 6 (4): 96. <https://doi.org/10.3390/diseases6040096>.
- Van Genderen, M. M. 2000. « Ocular features in Rubinstein-Taybi syndrome: investigation of 24 patients and review of the literature ». *British Journal of Ophthalmology* 84 (10): 1177-84. <https://doi.org/10.1136/bjo.84.10.1177>.
- Van Rooij, S.B.T., W.J. Van Rooij, M. Sluzewski, et M.E.S. Sprengers. 2009. « Fenestrations of Intracranial Arteries Detected with 3D Rotational Angiography ». *American Journal of Neuroradiology* 30 (7): 1347-50. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1563>.
- Verspyck, E., G. Gascoin, M.-V. Senat, A. Ego, L. Simon, I. Guellec, I. Monier, J. Zeitlin, D. Subtil, et C. Vayssiere. 2022. « Les courbes de croissance anté- et postnatales en France – recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et de la Société française de néonatalogie (SFN) ». *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* 50 (9): 570-84. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2022.06.008>.
- Viana Magalhaes, Graziela. 2022. « Avaliação fonológica e intelectual de pacientes com síndrome de Floating-Harbor ».
- Waddington, CH. 1940. *Organisers and Genes*. The University Press.
- White, Susan M., Angela Morgan, Annette Da Costa, Didier Lacombe, Samantha J.L. Knight, Richard Houlston, Margo L. Whiteford, Ruth A. Newbury-Ecob, et Jane A. Hurst. 2010. « The Phenotype of Floating–Harbor Syndrome in 10 Patients ». *American Journal of Medical Genetics Part A* 152A (4): 821-29. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33294>.
- Wieczorek, D., A. Wüsthof, E. Harms, et P. Meinecke. 2001. « Floating-Harbor Syndrome in Two Unrelated Girls: Mild Short Stature in One Patient and Effective Growth Hormone Therapy in the Other ». *American Journal of Medical Genetics* 104 (1): 47-52. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1585>.
- Wiltshire, Esko, Agadha Wickremesekera, et Joanne Dixon. 2005. « Floating-Harbor Syndrome Complicated by Tethered Cord: A New Association and Potential Contribution from Growth Hormone Therapy ». *American Journal of Medical Genetics. Part A* 136 (1): 81-83. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30760>.
- Wong, Madeline M., Linda K. Cox, et John C. Chrivia. 2007. « The Chromatin Remodeling Protein, SRCAP, Is Critical for Deposition of the Histone Variant H2A.Z at Promoters ». *Journal of Biological Chemistry* 282 (36): 26132-39. <https://doi.org/10.1074/jbc.M703418200>.
- Xu, Mingjie, Jie Yao, Yingchao Shi, Huijuan Yi, Wukui Zhao, Xinhua Lin, et Zhongzhou Yang. 2021. « The SRCAP Chromatin Remodeling Complex Promotes Oxidative Metabolism during Prenatal Heart Development ». *Development* 148 (8): dev199026. <https://doi.org/10.1242/dev.199026>.
- Yagi, Hiroko, Masaki Takagi, Satoshi Narumi, Tomonobu Hasegawa, Gen Nishimura, et Yukihiro Hasegawa. 2016. « Stippled Calcification in an Infant with a Recurrent SRCAP Gene Mutation ». *American Journal of Medical Genetics. Part A* 170A (4): 1088-91. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37516>.
- Yang, Yi-Can, Qiong Tang, Li-Juan Yan, Shi-Bin Zhang, Xiao-Min Ye, Dai Gong, Li Zou, et Xiang-Lan Wen. 2023. « A Case of Floating-Harbor Syndrome with “Growth and Language Development Delay” as Its

Clinical Manifestation ». *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* Volume 16 (décembre):1091-96. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S433444>.

Ye, Dan, Jinzhong Huang, Sulei Wang, Shiyong Sheng, et Meng Liu. 2021. « Cerebral Arterial Fenestration Associated with Stroke and Other Cerebrovascular Diseases ». *NeuroReport* 32 (16): 1279-86. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001720>.

Zabransky, S. 1985. « Das Floating-Harbor-Homburg-Syndrom. » *Akt Endokr Stoffw*, 1985, sect. 6.

Zarfati, Angelo, et Maria Chiara Lucchetti. 2022. « OHVIRA (Obstructed Hemivagina and Ipsilateral Renal Anomaly or Herlyn-Werner-Wunderlich Syndrome): Is It Time for Age-Specific Management? » *Journal of Pediatric Surgery* 57 (11): 696-701. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2022.04.002>.

Zhang, Shujie, Shaoke Chen, Haisong Qin, Haiming Yuan, Yalei Pi, Yu Yang, Hui Huang, et al. 2019. « Novel Genotypes and Phenotypes among Chinese Patients with Floating-Harbor Syndrome ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 14 (1): 144. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1111-8>.

Annexe 1 : *Boston Floating Hospital*

Dans le Boston de la fin du XIX^{ème} siècle, le constat d'une mortalité infantile très élevée dans les quartiers défavorisés, liée en particulier aux dysenteries estivales, conduisit le Révérend Rufus Tobey à fonder, en 1894, un hôpital flottant saisonnier dédié au soin des enfants indigents et à l'éducation des mères, inspiré de l'organisation caritative new-yorkaise *Floating Hospital* née en 1866 et porté par une culture philanthropique forte en Nouvelle-Angleterre.

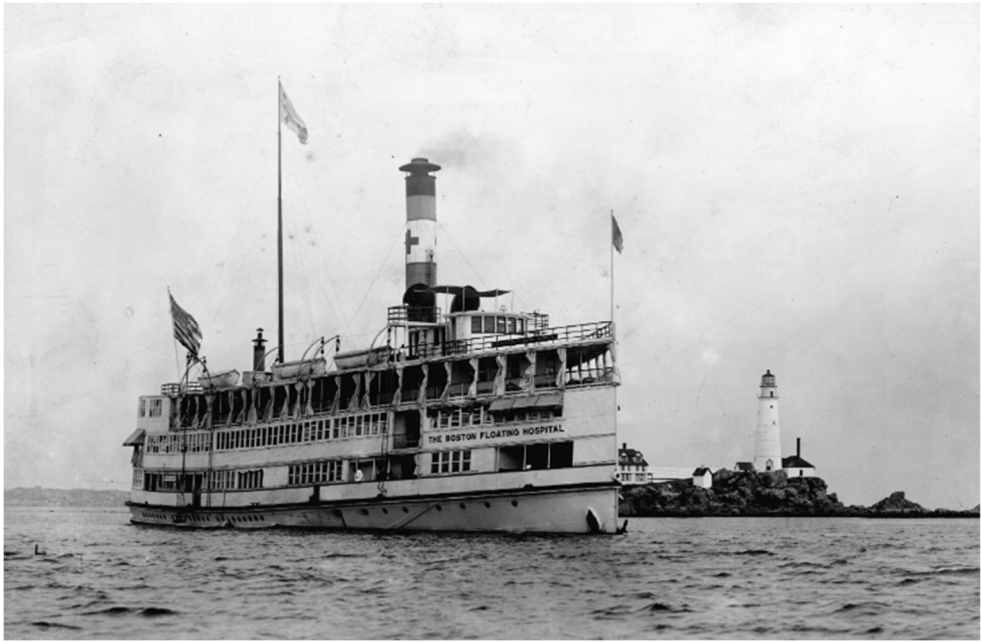
L'idée d'un bateau-hôpital s'appuyait notamment sur la conviction d'un bénéfice de l'air du large pour ces enfants, qui souffraient des effets de la chaleur et de conditions de vie parfois insalubres. Le *Boston Floating Hospital* fut installé sur le *Clifford*, un bateau de croisière qui conserva dans les premiers temps son activité principale de loisir et était ponctuellement loué et converti en hôpital pour des excursions à la journée. Lors de la première saison, 1100 enfants accompagnés de leurs mères furent pris en charge au cours de cinq excursions, par un personnel principalement constitué d'étudiants en médecine, sous la supervision des Docteurs Thornton et Underbill.

Le projet prit de l'ampleur. En 1896 furent installés sur le bateau un jardin d'enfants pour les fratries des enfants malades, une pharmacie et un "Département du lait modifié". Une alimentation appropriée était fournie et la stérilisation du lait enseignée aux mères et rendue accessible par la mise à disposition de stérilisateur à très faible coût pour les familles. Tandis que, dans les hôpitaux traditionnels, les familles issues des milieux défavorisés étaient tenues à l'écart de la prise en charge de leurs enfants, le *Boston Floating Hospital* fut pionnier dans leur implication, en particulier grâce aux formations dispensées par les infirmières.

Le *Clifford* fut remplacé en 1906 par un nouveau bateau conçu pour répondre aux besoins croissants de l'hôpital, qui devint une institution et une référence en termes de recherche et d'innovations en médecine pédiatrique, grâce à d'étroites collaborations avec des laboratoires terrestres. Ainsi, Alfred Bosworth, chimiste à *Harvard Medical School*, et le Docteur Bowditch, pédiatre, développèrent la première formule de lait artificiel infantile, commercialisée depuis par les laboratoires Abbott sous le nom de Similac.

Le *Boston Floating Hospital* fut détruit par un incendie en 1927 et ré-installé à terre, en 1931, dans des locaux situés sur le campus du *Tufts Medical Center*, hôpital où furent notamment menés dans les années 1950, par le Docteur Maurice Raben, endocrinologue pédiatre, les premiers travaux sur l'utilisation de l'hormone de croissance dans le traitement de la petite taille.

Ayant fusionné avec le *Tufts Medical Center* en 1965, le *Boston Floating Hospital* a été renommé en 2020 *Tufts Children's Hospital*. Le *Tufts Medical Center* a annoncé en 2022 l'arrêt de l'activité pédiatrique de l'hôpital et sa conversion en hébergement d'adultes.



1914 - Courtesy Floating Hospital For Children



Day patient deck. *The Harvard Medical School and Its Clinical Opportunities*. 1916.

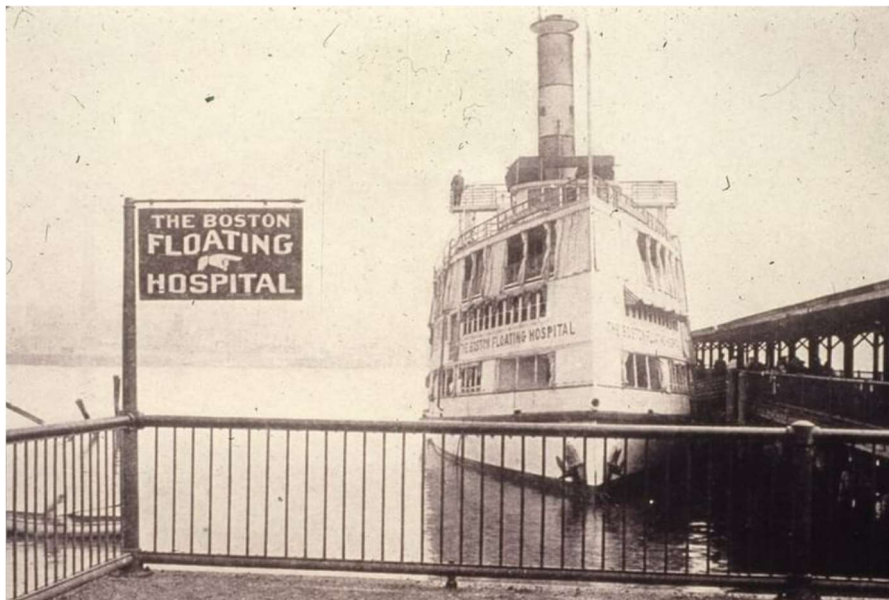


Photo Credit: Tufts University

Références :

Articles :

- The Floating Hospital. A work of modern philanthropy which appeals to every heart. *The Cambridge Chronicle*, 24 August 1901.
- Ray P. and Takhali S. Knowledge of Nurses about Human Milk and Milk Banking. *Acta Scientific Medical Sciences* 5.10 (2021): 25-30.
- New England Medical Center Timeline. 1665 – 1992. Appendix A.
- Livre : *The Harvard Medical School and Its Clinical Opportunities*. 1916.
- Halberstadt J. The Boston Floating Hospital, Season of 1906. *The American Journal of Nursing*, Feb., 1907, Vol. 7, No. 5, pp. 368-371

Sites Internet :

- <https://www.nps.gov/articles/000/historic-health-in-the-harbor.htm>
- <https://www.wbur.org/radioboston/2014/10/01/boston-floating-kulig>
- https://archives.tufts.edu/agents/corporate_entities/9474?&page=13
- <https://goodoldboston.blogspot.com/2011/10/boston-floating-hospital.html>
- <https://www.tuftsdaily.com/article/2014/10/history-hill-floating-hospital-children>
- <https://www.universalhub.com/2020/tufts-sinks-name-floating-hospital-renames-it>

Annexe 2 : Liste des variants et nombre de patients

Publication +/- Identification patient	Variant cDNA	Variant protéique (article d'origine)	Variant protéique (homogénéisation)	Nombre de patients rapportés	Nombre de nouveaux patients FHS	Nombre minimal de filles	Nombre minimal de garçons	Remarques
Pelletier and Feingold, 1973 - Robinson et al., 1988 P1 - Feingold, 2006	c.7330C>T		p.Arg2444*	1	0	0	0	Confirmation moléculaire dans Nikkel et al., 2013
White et al., 2010 P8	c.7303C>T		p.Arg2435*	1	0	0	0	Confirmation moléculaire dans Hood et al., 2012 (P9)
White et al., 2010 P9	c.7330C>T		p.Arg2444*	1	0	0	0	Confirmation moléculaire dans Hood et al., 2012 (P2)
White et al., 2010 P10 - Lopez et al., 2013 P3	c.7330C>T		p.Arg2444*	1	0	0	0	Patient n°14 de notre cohorte, confirmation moléculaire dans Hood et al., 2012 (P1)
White et al., 2010 P11 - P12	c.8243C>T		p.Arg2748*	2	0	0	0	Confirmation moléculaire dans Nikkel et al., 2013
Arpin et al., 2011	c.7165G>T		p.Gln2389*	2	0	0	0	Confirmation moléculaire dans Nikkel et al., 2013
	c.7330C>T		p.Arg2444*	6	6	2	4	Dans patient 14 de notre cohorte, publié également dans White et al., 2010 et Lopez et al., 2012
	c.7303C>T		p.Arg2435*	4	4	0	4	
Hood et al., 2012	c.7549delC		p.Gln2517,ysfs*5	1	1	0	1	
	c.7218_7219delTTC		p.Gln2407Argfs*35	1	1	0	1	
	c.7316delC		p.Ala2440Serfs*9	1	1	0	1	
Pouliquen et al., 2012 - Lopez et al., 2012 P4 - Le Goff et al., 2013 P1	c.7330C>T		p.Arg2444*	1	0	0	0	Patiene n°4 de notre cohorte - Confirmation moléculaire dans Le Goff et al., 2013
Reschen et al., 2012 - White et al., 2010 P5	c.7303C>T		p.Arg2435*	1	0	0	0	Confirmation moléculaire probable dans Nikkel et al., 2013 d'après les photos mais non mentionné
Garcia et al., 2012	c.7330C>T		p.Arg2444*	1	0	0	0	Confirmation moléculaire dans Nikkel et al., 2013
Le Goff et al., 2013 P1	c.7330C>T		p.Arg2444*	1	1	1	0	Patiene n°4 de notre cohorte
Le Goff et al., 2013 P2	c.7330C>T		p.Arg2444*	1	1	1	0	
Le Goff et al., 2013 P3	c.7303C>T		p.Arg2435*	1	1	0	1	Patient n°16 de notre cohorte
Le Goff et al., 2013 P4	c.7863dupG	p.Gln2622fs*8	p.Gln2622Alafs*8	1	1	1	0	Patiene n°23 de notre cohorte
Le Goff et al., 2013 P5	c.7229dupA	p.Asn2410fs*33	p.Asn2410,ysfs*33	1	1	1	0	
Le Goff et al., 2013 P6	c.7735_7737delTTC	p.Leu2579fs*4	p.Leu2579Argfs*4	1	1	0	1	Patient n°13 de notre cohorte
	c.7330C>T		p.Arg2444*	24	18			
	c.7303C>T		p.Arg2435*	13				Confirmation moléculaire dans Hood et al., 2012 pour 6 patients
	c.7165G>T		p.Gln2389*	2	2			Confirmation moléculaire dans Hood et al., 2012 pour 4 patients
	c.7330C>T		p.Gln2407*	1	1			Cas familial, rapporté cliniquement dans Arpin et al., 2011
	c.7218_7219delTTC	p.Gln2407fs*35	p.Gln2407Argfs*35	1	0			Confirmation moléculaire dans Hood et al., 2012 (P12)
	c.7320delA	p.Asn2410fs*32	p.Asn2410,ysfs*33	1	1			
	c.7248delC	p.Trp2425fs*12	p.Trp2425Trpfs*12	1	1			
	c.7316delC	p.Ala2440fs*3	p.Ala2440Serfs*3	1	0	28	11	Confirmation moléculaire dans Hood et al., 2012 (P13)
	c.7374dupT	p.Pro2459fs*125	p.Pro2459Serfs*84	2	2			
	c.7376delC	p.Pro2459fs*16	p.Pro2459Serfs*16	1	1			
	c.7533_7534insAA	p.Trp2512fs*5	p.Trp2512Ilefs*11	1	1			
	c.7549delC	p.Gln2517,ysfs*5	p.Gln2517,ysfs*5	1	0			Confirmation moléculaire dans Hood et al., 2012 (P5)
	c.7852delC	p.Asn2418Trpfs*12	p.Asn2418Trpfs*12	1	1			
	c.8243C>T		p.Arg2748*	2	2			Cas familial, rapporté cliniquement dans White et al., 2010
Kehrer et al., 2014	c.7000C>T		p.Gln2334*	1	1	0	1	
Nagasaki et al., 2014	c.7330C>T		p.Arg2444*	1	1	0	1	
Guo et al., 2014	c.7330C>T		p.Arg2444*	1	1	0	1	
Dong et al., 2014	?		p.Arg2263*	?	?	?	?	Cellules dérivées d'un patient - Aucune information clinique
Seifert et al., 2014 Patient A	c.7359delA		p.Val2466Tyrfs*79	1	1	0	0	Confirmation moléculaire dans Hood et al., 2012 pour 6 patients
Seifert et al., 2014 Patient B - Wiczczonek et al., 2001	c.7732delT		p.Gln2407Serfs*36	1	1	0	1	Rapportée cliniquement dans Wiczczonek et al., 2001
Seifert et al., 2014 Patient C	c.7330C>T		p.Arg2444*	1	1	1	0	
Seifert et al., 2014 Patient D	c.7303C>T		p.Arg2435*	1	1	1	0	
Seifert et al., 2014 Patient E	c.6962C>T		p.Arg2329*	1	1	0	1	
Kayemba-Kay's et al., 2015 (poster)	c.7303C>T		p.Arg2435*	1	1	0	1	Patient n°8 de notre cohorte
Amitta et al., 2016	c.7330C>T		p.Arg2444*	1	1	0	1	
Karibuch et al., 2016	c.7330C>T		p.Arg2444*	1	1	0	1	
Coughlin et al., 2017 - Meneses 2020 P4	c.7273dupA		p.Trp2425,Acfs*18	1	1	1	0	
Milani et al., 2018	c.7394delC		p.Pro2465Glnfs*10	1	1	1	0	
Choi et al., 2018 - Lim B - Wiczczonek et al., 2002	c.7732delT		p.Gln2407Serfs*36	1	1	0	1	
Budisteanu et al., 2018	c.7330C>T		p.Arg2444*	1	1	0	1	
Zhang et al., 2019 P1	c.7303C>T		p.Arg2435*	1	1			
Zhang et al., 2019 P2	c.7183delC		p.Gln2397*	1	1			
Zhang et al., 2019 P3	c.7330C>T		p.Arg2444*	1	1			
Zhang et al., 2019 P4	c.7303C>T		p.Arg2435*	1	1			
Zhang et al., 2019 P5	c.7303C>T		p.Arg2435*	1	1			
Zhang et al., 2019 P6	c.7330C>T		p.Arg2444*	1	1			
Zhang et al., 2019 P7	c.7245_7246delTAT		p.Ser2416,Argfs*26	1	1	6	6	
Zhang et al., 2019 P8	c.7330C>T		p.Arg2444*	1	1			
Zhang et al., 2019 P9	c.7330C>T		p.Arg2444*	1	1			
Zhang et al., 2019 P10	c.7303C>T		p.Arg2435*	1	1			
Zhang et al., 2019 P11	c.7303C>T		p.Arg2435*	1	1			
Zhang et al., 2019 P12	c.7466C>G		p.Arg2489*	1	1			
Shields et al., 2019	c.7557T>A		p.Cys2519*	1	1	1	0	
Homma et al., 2019 P1	c.7330C>T		p.Arg2444*	1	1	0	1	
Homma et al., 2019 P2	c.7227dupAA	p.Arg2435*	p.Asn2410,ysfs*33	1	1	1	0	
Homma et al., 2019 P3	c.7303C>T		p.Arg2435*	1	1	1	0	
Homma et al., 2019 P4	c.7262dupG	p.Arg2421fs	p.Ser2422Glnfs*21	1	1	0	1	
Homma et al., 2019 P5	c.7684delT		p.Gln2452*	1	1	0	1	
Homma et al., 2019 P6	c.7330C>T		p.Arg2444*	1	1	0	1	
Homma et al., 2019 P7	c.7330C>T		p.Arg2444*	1	1	1	0	
Li et al., 2019	Mutation présumée de novo dans l'exon 34	ND	?	1	1	0	1	
Bo et al., 2020	ND		p.Pro2459Leufs*16	1	1	0	1	
Inoue et al., 2020 P1	c.7275_7276delAAC		p.Pro2462Trpfs*16	1	1	0	1	
Menesies et al., 2020 P2	c.7303C>T		p.Arg2435*	1	1	0	1	
Son et al., 2020	c.7330C>T		p.Arg2444*	1	1	1	0	
Ercoskan et al., 2021	c.7330C>T		p.Arg2444*	1	1	0	1	
Bo et al., 2021	c.7403delC		p.His2488Phefs*77	1	1	0	1	
Okonda and Myśliwiec, 2021 (poster)	ND		p.Gln2321*	1	1	0	1	
Prosvirmina et al., 2021 (poster)	c.7330C>T		p.Arg2444*	1	1	1	0	
Lo et al., 2022	c.7330C>T		p.Arg2444*	1	1	0	1	
Turkumova et al., 2022	c.7466C>G		p.Ser2489*	1	1	0	1	
Alanis et al., 2023	c.7977_7999dup23		p.Pro2667Hisfs*19	1	1	1	0	
Yang et al., 2023	c.7219C>T		p.Gln2407*	1	1	0	1	
Yagi et al., 2023	c.7303C>T		p.Arg2435*	1	1	0	1	
Jeon et al., 2024	c.7303C>T		p.Arg2435*	1	1	0	1	
Cetinkaya et al., 2024	c.7330C>T		p.Arg2444*	1	1	0	1	
				134	110	56	54	

A. Patients ayant un diagnostic de syndrome de Floating-Harbor confirmé sur le plan moléculaire ; liste des variants et du nombre de patients par publication

- Nous avons cherché à homogénéiser la nomenclature des variants identifiés dans les publications ; ce travail avait déjà été en grande partie fait par Zhang et collaborateurs (Zhang et al. 2019), mais non détaillé. Du fait d'incertitudes ou d'incohérences identifiées dans la nomenclature de certains variants (3^{ème} colonne), nous avons vérifié la correspondance entre variants nucléotidiques et protéiques à l'aide de l'outil de traduction Expsy <https://web.expsy.org/translate/>. Certains variants considérés comme distincts étaient en réalité identiques, et nous avons modifié la nomenclature de quelques variants.

- La publication surlignée en orange correspond à la génération d'une lignée de cellules iPS à partir de cellules d'un patient qui aurait un syndrome de Floating-Harbor mais pour lequel aucune information clinique n'est fournie, porteur d'un variant R2263X qui correspondrait à une délétion des 787 derniers résidus de la protéine. Le résidu 2263 ne correspond pas à une arginine, en revanche le résidu arginine en position 787 à partir de la fin de la protéine correspond à R2444. Il s'agit donc de la variation majoritaire dans le syndrome (Dong et al. 2014) et non d'un nouveau variant. Nous n'avons pas compté de nouveau patient associé à cette publication.

- Dans la colonne Remarques, les cases surlignées en jaune correspondent aux patients également inclus dans notre cohorte.

Publication +/- Identification patient	Nombre de patients rapportés	Cas typiques (+)	Nombre de filles (au moins)	Nombre de garçons (au moins)	Précisions
Leisti et al., 1975 = Robinson et al., 1988 P2	1	+	0	1	
Robinson et al., 1988 P3	1	+	1	0	
Robinson et al., 1988 P4	1	+	1	0	
Robinson et al., 1988 P6	1	+	1	0	
Patton et al., 1991 P2	1	+	0	1	
Patton et al., 1991 P5	1	+	1	0	
Patton et al., 1991 P7	1	+	1	0	
Chudley et al., 1991	1	+	1	0	
Houlston et al., 1994 P1	1	+	1	0	
Houlston et al., 1994 P2	1	+	1	0	
Lacombe et al., 1995 fille	1	+	1	0	cas familial (mère et fille)
Lacombe et al., 1995 mère	1	+	1	0	cas familial (mère et fille)
Midro et al., 1995 et 1997	1	+	1	0	
Hersh et al., 1998	1	+	1	0	
Muir et al., 1999	1	+	1	0	
Wieczorek et al., 2001 P1	1	+	1	0	
Cannavò et al., 2002	1	+	1	0	
Ala-Mello et al., 1996 et 2004	1	+	0	1	
Wiltshire et al., 2005	1	+	1	0	
Stagi et al., 2007	1	+	1	0	
Paluzzi et al., 2008 = Menzies et al., 2020 (P3)	1	+	1	0	
Hendrickx et al., 2010	1	+	1	0	
White et al., 2010 P1	1	+	0	1	
White et al., 2010 P3	1	+	1	0	
White et al., 2010 P4	1	+	0	1	
White et al., 2010 P6 = Robinson et al., 1988 P5	1	+	1	0	
Galli-Tsinopoulou et al., 2011	1	+	1	0	
Lopez et al., 2012 P1	1	+	1	0	
Singh et al., 2017	1	+	0	1	
Agrawal et al., 2021	1	+	1	0	
Zabransky et al., 1985	1	0	0	?	
Patton et al., 1991 P1	1	0	?	0	
Patton et al., 1991 P3	1	0	?	0	
Patton et al., 1991 P4	1	0	0	?	
Patton et al., 1991 P6	1	0	?	0	
Majewski et al., 1991	1	0	?	0	
Davalos et al., 1996	1	0	?	0	
Fryns JP et al., 1996 garçon	1	0	0	?	cas familial (frère et sœur)
Fryns JP et al., 1996 fille	1	0	?	0	cas familial (frère et sœur)
Lazebnik et al., 1996	1	0	0	?	
Rosen et al., 1998 fille	1	0	?	0	cas familial (mère et fille)
Rosen et al., 1998 mère	1	0	?	0	cas familial (mère et fille)
Ioan et al., 2003	2	0	?	0	cas familial (sœurs)
Selimoğlu et al., 2004	1	0	0	?	
De Benedetto et al., 2004	1	0	0	?	
Karaer et al., 2006	1	0	?	0	
Bastaki et al., 2007	1	0	?	0	
Genc et al., 2008	1	0	0	?	
Genc et al., 2008	1	0	?	0	
Nelson et al., 2009	1	0	?	0	
Asseidat et al., 2009	1	0	0	?	
Ertekin et al., 2009	1	0	?	?	
Angelillo et al., 2010	1	0	0	?	
White et al., 2010 P2	1	0	0	?	
White et al., 2010 P7	1	0	0	?	
Lopez et al., 2012 P2	1	0	0	?	Analyse de SRCAP négative (communication personnelle Pr White)
Lopez et al., 2012 P5	1	0	?	0	Publié dans Le Goff et al., 2013 ; séquençage Sanger de SRCAP négatif
Lopez et al., 2012 P6	1	0	?	0	
Lopez et al., 2012 P7	1	0	0	?	
Lopez et al., 2012 P8	1	0	0	?	
Lopez et al., 2012 P9	1	0	?	0	
Albu et al., 2016	1	0	0	?	
Singana et al., 2020	1	0	0	?	
Schubert et al., 2021	1	0	0	?	
Allen and Roy, 2022	1	0	?	0	
Allen and Roy, 2022	1	0	?	0	
Zarfati et al., 2022	1	0	?	0	
Dobrzynski et al., 2024	1	0	0	?	Séquençage de la région Val2395-Thr2500 de SRCAP : pas de variant pathogène identifié
	39	0	0	0	

B. Patients sans diagnostic moléculaire, que nous avons classés en cas typiques (+, partie supérieure du tableau) et cas considérés comme incertains (0, partie inférieure) du fait de l'absence de photographies, du manque de renseignements cliniques ou de caractéristiques morphologiques qui ne nous paraissaient pas suffisamment typiques.

Annexe 3 : **Fiche de renseignements cliniques – Syndrome de Floating-Harbor**

INFORMATIONS GENERALES

Initiales patient : ... Sexe : ...
Date de naissance (mois et année) : ... Patient décédé, âge et cause : ...
Age à la dernière évaluation : ...
Origine : ... Consanguinité : oui, lien de parenté : ... non ND
Age des parents à la conception : père : ... mère : ...
Si patient déjà publié, référence (1^{er} auteur et année) et **identification du patient dans l'article** : ...

DIAGNOSTIC

Diagnostic de Floating-Harbor évoqué cliniquement ? Si oui, à quel âge ? ...
Autre(s) diagnostic(s) clinique(s) évoqué(s) ?
Diagnostic moléculaire (**ou joindre résultat**) :
o Date ou âge au diagnostic : ...
o Technique : ...
o SNV : Nomenclature du variant : NM_ c.
p.
Classification ACMG : ...
o Variant de structure : ...
o Ségrégation : *de novo* hérité : père ou mère ND
Autres apparentés porteurs : oui non ND
Analyses génétiques antérieures :
Diagnostic(s) additionnel(s) ou présence de variants de signification incertaine ? oui non ND
Si oui, préciser : ...

DONNEES ANTENATALES

- Pathologie maternelle et traitements éventuels : oui, préciser : ...
 non ND
- Prise de toxiques : oui, préciser : ... non ND
- Echographies normales : oui non ND
- Si grossesse de découverte tardive, terme approximatif lors de la découverte : ...
- Nuque épaisse au 1^{er} trimestre oui : valeur CN = mm et évolution :
 non ND
- RCIU (< -2DS, < 3%) : oui, terme au diagnostic : ... Percentile : ... non ND
 cause vasculaire identifiée : ...
- Autres anomalies échographiques et terme au diagnostic :
-

DONNEES POSTNATALES

NAISSANCE

- Difficultés lors de l'accouchement : oui, préciser : ...
 non ND

Mensurations de naissance

- Terme de naissance : SA + jours
- Poids de naissance : ... g
- Taille de naissance : ... cm
- PC de naissance : ... cm
- Apgar : ...
- Dépistage auditif : OEA PEA non fait
Résultat : normal à surveiller : unilatéral ou bilatéral
- Autres informations : ...

ALIMENTATION ET TROUBLES DIGESTIFS

- Difficultés alimentaires : oui non ND

Si oui, préciser (âge, RGO, SNG/gastrostomie, difficultés avec les morceaux, autres...) : ...

- Maladie coeliaque confirmée suspectée mais infirmée ND

- Troubles digestifs autres :

CROISSANCE et PUBERTE

- Taille des parents et/ou taille cible si connues : ...

- Dans la mesure du possible, merci de donner quelques points pour taille, poids et PC et/ou de **joindre les courbes de croissance** :

Age	Taille	Poids	PC (cm)	Tanner si possible / signes pubertaires / autres commentaires

- Diagnostic de déficit en GH : oui non ND

Si oui, âge et critères : ...

- Traitement par GH : oui non ND

○ Age de début : ... ans ... mois Age de fin : ... ans ... mois

○ Complications sous traitement : oui, préciser : ...

non ND

○ Interruptions éventuelles du traitement (dates, causes...) : ...

○ Autres : ...

- Age osseux évalué : oui non

Si oui, préciser (plusieurs évaluations éventuellement, en particulier entre 8 et 10 ans) :

Age chronologique	Age osseux

- Puberté : normale

précoce (S2 avant 8 ans chez la fille, G2 avant 9 ans chez le garçon)

traitement : ...

avancée (8-10 ans chez la fille, 9-11 ans chez le garçon)

non débutée

- Hypothyroïdie oui non ND

- Autres anomalies endocriniennes ?

EXAMEN MORPHOLOGIQUE

Visage triangulaire

Trigonocéphalie

Occiput proéminent

Dolichocéphalie

Cou court

Implantation basse des cheveux sur la nuque

Hyperpilosité

Yeux

Orientation des fentes palpébrales : ...

Enophtalmie

Hypertélorisme

Hypotélorisme

Epicanthus

Télécantus

Aspect arrondi du canthus interne, yeux ronds

Cils longs

Entropion (cils touchant la cornée)

Oreilles

basses

en rotation postérieure

enchondromes ou fistules pré-auriculaires

Nez proéminent long base large columelle saillante arête haute, saillante

Philtrum normal long court lisse piliers marqués

Bouche

Lèvre supérieure longue et fine fente labiale

Palais : normal ogival fente

Anomalies dentaires oui non ND

Si oui : caries malocclusion oligodontie dents surnuméraires

microdontie perte des dents de lait retardée

Autres :

Pour les patients adolescents ou adultes : la dysmorphie a-t-elle beaucoup changé ? ...

Commentaires éventuels : ...

Anomalies mineures des extrémités : oui non ND

Si oui (préciser si nécessaire les rayons concernés et si membre sup/inf) :

- Clinodactylie des 5èmes doigts oui non ND
- Clinodactylies autres oui : ... non ND
- Camptodactylies oui : ... non ND
- Brachydactylie oui : ... non ND
- Brachymétacarpie oui : ... non ND
- Pouces larges oui non ND
- Extrémités des doigts larges oui non ND
- Articulations saillantes oui non ND
- Hippocratisme digital oui non ND
- Dystrophie unguéale oui non ND
- Autres :

ANOMALIES ORTHOPEDIQUES ET RADIOGRAPHIQUES :

Hyperlaxité articulaire oui non ND

Membres supérieurs :

- Pseudarthrose claviculaire oui : unilatérale ou bilatérale ? non ND
- Hypoplasie claviculaire oui : unilatérale ou bilatérale ? non ND
- Luxation de la tête radiale oui : unilatérale ou bilatérale ? non ND
- Brachymétacarpie oui : ... non ND
- Epiphyses en cône oui non ND

Membres inférieurs :

- Ostéochondrite primitive de hanche (maladie de Perthes)
 oui : unilatérale ou bilatérale ? non ND
Préciser si survenue sous GH ou non : ...
- Epiphysiolyse fémorale
 oui : unilatérale ou bilatérale ? non ND
Préciser si survenue sous GH ou non : ...
- Brachymétatarsie : oui : ... non ND

Rachis :

- Scoliose oui non ND
- Fusions vertébrales oui non ND

Autres :

OPHTALMO

- **Troubles visuels :** oui non ND
Si oui : strabisme nystagmus troubles de la réfraction, préciser :
 colobome, préciser (irien, chorio-rétinien, uni- ou bilatéral) :
 obstruction du canal lacrymal

ORL

- **Surdité :** oui, âge au diagnostic : ... non ND **ou joindre audiogramme(s)**
Si oui : Perception Transmission Mixte
 Unilatérale Bilatérale : symétrique ou asymétrique

- Evolutivité : oui non ; âge à la dernière évaluation : ... ND

- Sévérité :

o au diagnostic : légère (20-39 dB) moyenne (40-69) sévère (70-89) profonde ≥ 90
si asymétrique, sévérité controlatérale : légère moyenne sévère profonde

o ultérieurement si évolutive : sévérité : ... et âge à la réévaluation : ...

- Forme de l'audiogramme (plat, ascendant, descendant, en U, scotome et fréquence correspondante...) : ...

- Appareillage : oui, âge : ... non ND

- Implant cochléaire : oui, âge : ... non ND

- Scanner des rochers réalisé ?

oui : normal ou anomalies, préciser : ...

non

- Explorations génétiques de la surdité :

oui, analyses et résultats : ... non ND

- **Autres :**

Atrésie des choanes oui non ND

Otites fréquentes oui non ND

Pose d'aérateurs transtympaniques oui non ND

Syndrome d'apnées du sommeil oui : appareillage, âge : ... non ND

Insuffisance vélaire oui non ND

Voix (normale, aiguë, nasonnée,...) :

AUTRES

Cœur

- ETT réalisée oui, âge : ... non

Cardiopathie congénitale

Cardiomyopathie (un cas de CMD est rapporté dans la littérature, avec un variant de localisation inhabituelle et peu d'informations cliniques par ailleurs)

Rein

- Echographie réalisée oui, âge : ... non

Malformations rénales ou urinaires : ...

Polykystose rénale, uni- ou bilatérale ? (ATCD familiaux oui non)

Lithiase

HTA

OGE : hernie inguinale cryptorchidie pas d'anomalie

Autre :

Systeme nerveux central :

- Imagerie réalisée oui, type(s) d'imagerie et âge(s) : non

Maladie vasculaire : moya-moya anévrysme
 asymptomatique symptomatique, préciser : ...

Malformation de Chiari

Autres anomalies cérébrales :

Anomalies médullaires :

Si moelle attachée, préciser symptômes : ...

 âge au diagnostic : ...

 découverte sous traitement par GH : oui non

Epilepsie, préciser (âge, type de crises, traitement...) : ...

Céphalées, préciser (âge, contexte...) : ...

Autres :

NEURO-DEVELOPPEMENT

- Hypotonie oui non ND

- Retard moteur oui non ND

Age tenue assise : ...

Age quadrupédie : ...

Age marche libérée : ... non acquise

- Retard de langage oui non ND **joindre éventuellement les bilans orthophoniques**

Premiers mots (âge) :

Mots associés (âge) :

Phrases (âge) :

Absence de langage à la dernière évaluation

Utilisation de signes, de pictogrammes... : ...

Diagnostic de trouble spécifique du langage oral / autres troubles "dys-", préciser :

.....

- Déficience Intellectuelle **joindre éventuellement le bilan neuropsychologique**

oui, QIT ou préciser ci-dessous : ... non, QIT : ... ND

légère (QI 50-69) moyenne (35-49) sévère (20-34) profonde

Compétences hétérogènes

Autonomie

Propreté acquise, âge : ...

Autonomie tâches quotidiennes, préciser éventuellement :

Lecture acquise : oui, âge : ... non ND

Scolarité

Normale sans aide Normale avec AESH

Adaptée (ULIS, SEGPA, classe spécialisée surdité...) :

IME

Adulte

Niveau d'autonomie (aidé par ses parents, vie de couple, a des enfants et s'en occupe...) :

.....

Tutelle Curatelle Habilitation familiale Pas de mesure de protection

Diplômes obtenus : ...

Travail en milieu protégé Travail en milieu ordinaire, préciser : ...

Pas de travail Foyer occupationnel/MAS

TROUBLES PSYCHIATRIQUES

TDA(H)

Troubles du comportement, préciser : ...

TSA

Troubles de l'humeur, préciser : ...

Troubles psychotiques/schizophrénie

Autres : ...

ANTECEDENTS DE MALADIE TumorALE

oui, préciser : ...

âge au diagnostic : ...

LISTE DES TRAITEMENTS DU PATIENT