

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome de Fraser

*CHU de Clermont-Ferrand - Centre de Référence constitutif CLAD Sud-Est
« Anomalies du développement et syndromes malformatifs »*

Filière AnDDI-Rares

Argumentaire
Juillet 2020

Coordonnateurs : Dr Christine Francannet
Dr Fanny Laffargue

Sommaire

Liste des abréviations.....	2
Argumentaire.....	4
1 Recherche documentaire	4
1.1 Bases de données bibliographiques	4
1.2 Stratégie de recherche	4
1.3 Critères de sélection des articles	5
2 Argumentaire sur les recommandations suivant les signes cliniques	8
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	15
Annexe 2. Liste des participants	16
Annexe 3. Protéines de la famille Fras/Frem	17
Références bibliographiques	18

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
CHAOS	« Congenital High Airway Obstruction Sequence »
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man

Méthode de travail

Le PNDS sur la Syndrome de Fraser a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Le groupe de rédaction est constitué par le centre de référence Maladies Rares, site Constitutif « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs » de la Région Sud-Est. Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction rédige une première version du PNDS qui est soumise à un groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Il est consulté par mail/visio/téléphone et ou lors d'une réunion physique et donne un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de rédaction qui rédige la version finale du PNDS. Une réunion physique complémentaire est organisée en cas de besoin.

Argumentaire

1 Recherche documentaire

1.1 Bases de données bibliographiques

La recherche documentaire *via* PubMed, a été réalisée en en utilisant successivement les **mots clefs** suivants :

- Fraser syndrome and review
- Fraser syndrome and management
- Fraser syndrome and prenatal
- Fraser syndrome and diagnostic criteria
- Fraser syndrome and death
- Fraser syndrome and cryptophthalmos
- Fraser syndrome and renal
- Fraser syndrome and oral
- Fraser syndrome and laryngeal
- Fraser syndrome and anesthetic
- Fraser syndrome and *FRAS1*
- Fraser syndrome and *FREM2*
- Fraser syndrome and *GRIP1*
- Fraser syndrome and epidemiological
- Fraser syndrome and surgery
- Fraser syndrome and year

Il n'a pas été indiqué d'années limites, compte tenu d'une bibliographie restant relativement peu fournie dans le domaine.

Bases de données consultées :

- Orphanet : <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>
- Genetics Home Reference : <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/fraser-syndrome>
- National Organization for Rare Disorders : <https://rarediseases.org/rare-diseases/fraser-syndrome>
- OMIM :
 - *FRAS1* : <http://www.omim.org/entry/219000>
 - *FREM2* : <http://www.omim.org/entry/617666>
 - *GRIP1* : <http://www.omim.org/entry/617667>

1.2 Stratégie de recherche

Tableau : Stratégie de recherche documentaire

PNDS « Syndrome de Fraser »

Thème / mot(s) clé(s)	Nombre total de références obtenues	Nombre d'articles analysés	Nombre d'articles retenus
Review	22	16	11
Management	10	8	3
Prenatal	12	10	6
Diagnostic criteria	2	2	2
Death	2	2	2
Cryptophthalmos	20	17	7
Syndactyly	4	4	4
Renal	8	7	1
Oral	12	6	2
Laryngeal	4	4	1
Anesthetic	3	3	1
<i>FRAS1</i>	11	5	2
<i>FREM2</i>	2	2	0
<i>GRIP1</i>	3	3	1
Epidemiological	2	2	1
Surgery	3	3	1
Year	2	2	1

1.3 Critères de sélection des articles

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Auteur, année, pays	Objectif	Population	Résultats et points importants
Thomas et al. 1986 Etats-Unis	Critères de diagnostic clinique.	Etude phénotypique de 124 cas de cryptophtalmie isolée et syndromique.	Elaboration de critères de diagnostic en distinguant clairement le syndrome de Fraser de la cryptophtalmie isolée. Critères majeurs : - Cryptophtalmie - Syndactylie - Anomalie de la différenciation sexuelle - Apparenté atteint Critères mineurs : - Malformation congénitale du nez - Malformation congénitale des oreilles - Malformation congénitale du larynx - Fente labiale et/ou palatine - Anomalies squelettiques - Hernie ombilicale - Agénésie rénale - Retard mental Diagnostic retenu si présence de 2 critères majeurs et 1 mineur ou 1 majeur et 3 mineurs

PNDS « Syndrome de Fraser »

Auteur, année, pays	Objectif	Population	Résultats et points importants
Vanlieferinghen <i>et al.</i> 1989 France	Phénotype clinique.	4 cas de syndrome de Fraser avec agénésie rénale.	L'association syndactylies et agénésie rénale doit faire évoquer le syndrome de Fraser même en l'absence de cryptophtalmie.
Francannet <i>et al.</i> 1990 France	Mode de transmission.	4 cas de syndrome de Fraser avec agénésie rénale.	L'hypothèse d'une hérédité récessive est confortée par l'existence d'une consanguinité.
Stevens <i>et al.</i> 1994 Etats-Unis	Mécanisme de l'hyperplasie pulmonaire dans le syndrome de Fraser.	2 cas d'hyperplasie pulmonaire, 1 cas de développement normal des poumons avec agénésie rénale et 3 cas d'hyperplasie pulmonaire rapportés dans la littérature.	En cas d'atrésie laryngée on s'attend à retrouver une hyperplasie pulmonaire (secondaire à une rétention de fluide dans les poumons) sauf si une agénésie rénale est associée. L'agénésie rénale est à l'origine d'une production insuffisante de liquide amniotique, responsable d'une hypoplasie pulmonaire. La respiration foetale et la pression suffisante du liquide amniotique étant essentielles pour le développement foetal normal du poumon.
Karas <i>et al.</i> 1995 Etats-Unis	Les signes ORL dans le syndrome de Fraser.	1 cas et revue de la littérature	Anomalies du nez : nez large, nez bifide, narines hypoplasiques, atrésie des choanes. Anomalies des oreilles : sténose ou atrésie du conduit auditif externe, microtie, implantation basse des oreilles, cryptotie. Anomalies laryngées : sténose ou atrésie laryngées, kyste laryngé, diverticule sous glottique. Autres manifestations : fentes labiales ou labio-palatines, palais ogival, malocclusion, malpositions dentaires, hypoplasie dentaire, touffe de cheveux s'étendant du front vers le sourcil.
Fryns <i>et al.</i> 1997 Belgique	Signes cliniques en anténatal.	2 frères	Le diagnostic de syndrome de Fraser doit être évoqué devant l'association oligoamnios et poumons hyperéchogènes.
Berg <i>et al.</i> 2001 Allemagne	Signes cliniques en anténatal.	1 cas de syndrome de Fraser en anténatal sans cryptophtalmie et revue de la littérature de 17 fœtus porteurs d'un syndrome de Fraser.	Le diagnostic de syndrome de Fraser est difficile mais possible en anténatal. Signes échographiques à rechercher : - Poumons hyperéchogènes - Sténose ou atrésie laryngée - Oligoamnios - Ascite - Agénésie ou dysplasie rénale - Microphthalmie - Hypertélorisme - Hydrocéphalie - Syndactylie - Anomalie des oreilles - Anomalie des organes génitaux
Rousseau <i>et al.</i> 2002 France	Variabilité intrafamiliale	2 cas	Souligne les difficultés du diagnostic prénatal et l'existence d'une variabilité intrafamiliale.
Slavotinek <i>et al.</i> 2002 Etats-Unis	Valider les critères de diagnostic.	117 cas rapportés depuis la publication de Thomas <i>et al</i> en	Existence d'un phénotype clinique plus large avec notamment des anomalies gastro intestinales.

PNDS « Syndrome de Fraser »

Auteur, année, pays	Objectif	Population	Résultats et points importants
	Préciser le phénotype clinique.	1986	La variabilité phénotypique est probablement liée à une hétérogénéité génétique.
Impallomeni <i>et al.</i> 2006 Etats-Unis	Patient adulte	1 cas (patiente décédée à 96 ans)	Espérance de vie normale en l'absence d'atteinte neurologique, respiratoire ou rénale.
Van Haelst <i>et al.</i> 2007 Angleterre	Révision des critères de diagnostic clinique.	Etude phénotypique de 59 nouveaux cas de syndrome de Fraser issus de 40 familles dont 25 consanguines et comparaison avec les données de la littérature	Nouvelles recommandations pour le diagnostic clinique. Inclusion des anomalies de l'arbre urinaire et des anomalies respiratoires dans les critères majeurs et suppression du retard mental et des fentes labiales et labio-palatines des critères mineurs Critères majeurs : - Cryptophtalmie - Syndactylie - Anomalie de l'arbre urinaire - Anomalie de la différenciation sexuelle - Atrésie laryngée ou trachéale - Histoire familiale de syndrome de Fraser Critères mineurs : - Anomalies anorectales - Oreilles dysplasiques - Anomalies de l'ossification du crâne - Anomalies ombilicales - Malformation du nez Diagnostic retenu si présence de 3 critères majeurs ou 2 critères majeurs et 2 critères mineurs, ou 1 critère majeur et 3 critères mineurs.
Van Haelst <i>et al.</i> 2008 Angleterre	Corrélations génotype-phénotype.	48 cas de syndrome de Fraser (18 familles consanguines, 15 familles non consanguines)	Identification de mutations dans les gènes <i>FRAS1</i> ou <i>FREM2</i> dans 43% des cas. Pas de corrélation génotype-phénotype statistiquement significative.
Saleh <i>et al.</i> 2009 Angleterre	Prise en charge chirurgicale des différentes formes de cryptophtalmie.	Etude rétrospective sur 23 ans. 13 interventions chez 7 patients	Proposition d'une stratégie de prise en charge chirurgicale en fonction du type de cryptophtalmie complète, incomplète ou abortive.
Vogel <i>et al.</i> 2012 Pays Bas	Tester le gène <i>GRIP1</i> chez les patients porteurs d'un syndrome de Fraser sans mutation des gènes <i>FRAS1</i> ou <i>FREM2</i> .	3 cas de syndrome de Fraser liés à des mutations du gène <i>GRIP1</i>	Le gène <i>GRIP1</i> est le 3 ^{ème} gène impliqué dans le syndrome de Fraser classique.
Barisic <i>et al.</i> 2013 Europe	Etude épidémiologique et clinique.	26 cas entre janvier 1990 et décembre 2008 répertoriés dans le registre Européen EUROCAT	Prévalence du syndrome de Fraser de 0.20 pour 100 000 en Europe. Prévalence plus importante en Europe de l'ouest (Royaume-Uni, Irlande, Espagne, et Portugal). Dans 85% des cas, au moins un des signes majeurs est retrouvé en anténatal. La cryptophtalmie et l'agénésie rénale bilatérale sont les signes les plus fréquents en anténatal. Malformations des yeux, 83% ; syndactylie, 58% ; anomalies laryngées, 21% ; ambiguïté génitale, 13% ; agénésie rénale bilatérale,

PNDS « Syndrome de Fraser »

Auteur, année, pays	Objectif	Population	Résultats et points importants
			50% et unilatérale, 17% ; anomalies anorectales, 42%
Hoefele <i>et al.</i> 2013 Allemagne	Premier cas rapporté dans la littérature de patients porteurs d'une large délétion de 64kb du gène <i>FRAS1</i> associée à une mutation avec décalage du cadre de lecture.	2 cas d'une même fratrie atteints du syndrome de Fraser, issus de parents non apparentés.	Lorsqu'une seule mutation est identifiée dans le gène <i>FRAS1</i> , il est important de poursuivre les investigations en recherchant une large délétion par CGH array.
Mathers <i>et al.</i> 2014 Angleterre	Identifier les complications pré et post anesthésiques chez les patients porteurs d'un syndrome de Fraser.	10 enfants sur une période de 30 ans. 125 interventions chirurgicales avec anesthésie générale.	Les patients porteurs d'un syndrome de Fraser vont nécessiter, au cours de leur vie, plusieurs interventions chirurgicales notamment pour les syndactylies et pour les malformations oculaires. 8% de complications d'anesthésie. 20% d'intubations difficiles ou impossibles en raison d'une sténose glottique.
Tessier <i>et al.</i> 2016 France	Phénotype anténatal.	38 cas	Le diagnostic de syndrome de Fraser doit être évoqué devant l'association oligoamnios, agénésie rénale et CHAOS.
Hassona <i>et al.</i> 2017 Angleterre	Particularités dentaires dans le syndrome de Fraser	1 patiente (âgée de 22 ans) et revue de la littérature (4 autres patients âgés de 4 à 15 ans)	Les anomalies dentaires retrouvées dans le syndrome de Fraser sont : microdontie, hypodontie, malocclusions dentaires, palais ogival, racines courtes et persistance de dents de lait. Lors des soins dentaires, une antibioprophylaxie est recommandée chez les patients présentant une cardiopathie à haut risque d'endocardite infectieuse.
Bouaoud <i>et al.</i> 2020 France	Revue de la littérature	Cas adultes	Seulement 3 patients adultes porteurs d'un syndrome de Fraser ont été décrits dans la littérature. Il s'agit de 3 femmes âgées de 29 ans, 33 ans et 96 ans. Les auteurs rapportent le phénotype clinique et la prise en charge chirurgicale d'un homme porteur d'un syndrome de Fraser dont l'histoire clinique n'avait jamais été rapportée dans la littérature (il s'agissait d'un patient du chirurgien Général Gustave GINESTET).
Boussion <i>et al.</i> 2020	Syndrome de Fraser sans cryptophtalmie	2 cas	Les auteurs soulignent l'existence de formes paucisymptomatiques en décrivant deux patients porteurs d'un syndrome de Fraser sans cryptophtalmie avec mutations identifiées dans le gène <i>FRAS1</i> . Une cryptophtalmie est retrouvée chez 85 à 93% des patients porteurs d'un syndrome de Fraser.

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

2 Argumentaire sur les recommandations suivant les signes cliniques

1. Prévalence de la maladie

Le syndrome de Fraser est un syndrome génétique malformatif rare, moins de 500 cas ont été décrits dans la littérature. En Europe, sa prévalence est estimée à 0.20 pour 100 000 naissances (prévalence établie à partir du registre européen EUROCAT, regroupant les données de 34 registres provenant de 16 pays européens entre 1990 et 2008) (Barisic et al. 2013). La plupart des cas ont été enregistrés dans les pays de l'ouest de l'Europe (69% provenaient du Portugal, de l'Espagne, de l'Irlande et du Royaume-Uni). La prévalence du syndrome de Fraser dans ces pays est de 0.43 pour 100 000 naissances alors que la prévalence dans le reste de l'Europe est de 0.09 pour 100 000 naissances. Il est possible que cette prévalence soit sous-estimée du fait de la méconnaissance des formes paucisymptomatiques ou atypiques (sans cryptophtalmie).

En France, le registre de malformation CEMC de la région Auvergne a recensé 9 cas de syndrome de Fraser, nés en Auvergne entre 1996 et 2018 (6 familles dont 3 récides chez une même mère), soit une prévalence en Auvergne par rapport au nombre de famille, de 1.92 pour 100 000 naissances (soit 1 cas pour 52 024 naissances).

Signes cliniques de la maladie

Le syndrome de Fraser a été décrit pour la première fois en 1962 par le généticien britannique George Fraser. La cryptophtalmie représente l'une des caractéristiques les plus fréquentes de ce syndrome. Elle est en général bilatérale et complète mais son absence n'exclut pas le diagnostic. Les autres anomalies associées à ce syndrome sont principalement des syndactylies, des anomalies laryngées, trachéales et des malformations urogénitales.

Des critères diagnostiques ont été proposés pour la première fois par Thomas et al. en 1986.

Critères majeurs	Critères mineurs
Cryptophtalmie	Malformation congénitale du nez
Syndactylie	Malformation congénitale des oreilles
Anomalie de la différenciation sexuelle	Malformation congénitale du larynx
Apparenté atteint	Fente labiale et/ou palatine
	Anomalies squelettiques
	Hernie ombilicale
	Agénésie rénale
	Retard mental

Tableau 1 : Critères diagnostiques Thomas et al. 1986

Pour poser le diagnostic il fallait la combinaison de 2 critères majeurs et 1 critère mineur ou 1 critère majeur et 3 critères mineurs.

La revue de la littérature, réalisée en 2002 par Slavotinek *et al.*, étudiant les 117 cas publiés depuis la publication de Thomas et al. en 1986, a permis d'affirmer l'existence d'un phénotype plus large avec notamment des anomalies gastro-intestinales.

Ce phénotype associe (Slavotinek *et al.*, 2002) :

PNDS « Syndrome de Fraser »

- **Manifestations oculaires** : la plus fréquente est la **cryptophtalmie**, observée dans 88% des cas, le plus souvent bilatérale et de forme complète. Il existe plusieurs types de cryptophtalmie : la cryptophtalmie complète caractérisée par la présence d'un repli cutané s'étendant du sourcil à la joue, avec une absence totale de la fente palpébrale et du globe oculaire et la cryptophtalmie incomplète caractérisée par, soit une ébauche de paupières sans globe oculaire, soit un symblépharon congénital avec une fente palpébrale et un globe oculaire. Les autres manifestations oculaires sont l'ankyloblépharon, le colobome, les anomalies des voies lacrymales, la microphthalmie et l'anophtalmie.
- **Syndactylies** (61.5%) : dans la majorité des cas les syndactylies sont partielles et impliquent les 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} rayons. Elles peuvent intéresser aussi bien les mains que les pieds.
- **Anomalies du développement génital**: cryptorchidie (31.5%), micropénis, hypospadias, phimosis, hypoplasie scrotale chez les sujets de sexe masculin. Hypertrophie du clitoris (36.8%), atrésie du vagin, développement incomplet des lèvres, utérus bicorne, hypoplasie utérine chez les sujets de sexe féminin.
- **Malformations ORL et pulmonaires** : sténose ou atrésie laryngée (30.8%), sténose ou atrésie des choanes (6%), sténose sous-glottique (8.5%). En anténatal, les anomalies pulmonaires sont essentiellement secondaires à une sténose laryngée (hyperplasie pulmonaire) et à une agénésie rénale bilatérale (hypoplasie pulmonaire). En effet, l'atrésie laryngée provoque une rétention de fluide dans les poumons qui deviennent hyperplasiques. En cas d'atrésie laryngée on s'attend à retrouver une hyperplasie pulmonaire sauf si une agénésie rénale est associée. Cette dernière est à l'origine d'une production insuffisante de liquide amniotique, responsable d'une hypoplasie pulmonaire, la respiration fœtale et la pression suffisante du liquide amniotique étant essentielles pour le développement normal des poumons (Stevens *et al.* 1994).
- **Malformations des oreilles** : implantation basse (53.8%), anomalies des pavillons, microtie, cryptotie (fusion entre la partie supérieure de l'hélix et le scalp), atrésie ou sténose du conduit auditif externe, surdité de transmission (Karas *et al.* 1995).
- **Malformations du nez**: racine large et déprimée, sillon médian de la racine et de la pointe du nez, nez bifide, ailes du nez hypoplasiques, déformation narinaire.
- **Anomalies rénales** : agénésie rénale bilatérale avec ou sans agénésie des uretères (23.1%), agénésie rénale unilatérale (22.2%), dysplasie rénale kystique (12%).
- **Anomalies osseuses** : absence ou hypoplasie de l'orbite, défaut d'ossification du crâne (6.8%), anomalies de la symphyse pubienne (7.7%).
- **Malformations gastro-intestinales** : imperforation de l'anus (12.8%), sténose ou atrésie anale, implantation basse de l'ombilic (11.1%), hernie ombilicale.
- **Malformations cérébrales et du tube neural** : hydrocéphalie, polymicrogyrie, anomalies de la giration, encéphalocèle, holoprosencéphalie, leucomalacie périventriculaire, gliose, hypoplasie cérébelleuse, spina bifida.
- **Malformations cardiaques** : hypertrophie du ventricule gauche, cardiopathie hypertrophique, malformation d'Ebstein, coarctation aorte, communication interauriculaire, communication interventriculaire.

PNDS « Syndrome de Fraser »

- **Absence ou hypoplasie du thymus**
- **Dysmorphie faciale** : anomalie de l'implantation frontale des cheveux la plupart du temps sous la forme d'une mèche de cheveux s'étendant de la région pariétale à l'angle supéro-latéral de l'œil, hypertélorisme (21.45%), microstomie (6.8%), fente labiale ou labiopalatine, palais ogival, cou court, micrognathie (6.8%).
- **Anomalies dentaires** : microdontie, hypodontie, malocclusions dentaires, racines courtes, persistance de dents de lait.

Une révision des critères diagnostiques a été réalisée par Van Haelst, en 2007, devant le constat d'une plus grande propension de malformations de l'arbre urinaire (Mortimer *et al.* 1985, Vanlieferinghen *et al.* 1989, Francannet *et al.* 1990) mais également laryngées et inversement une plus faible fréquence des fentes labiales et/ou palatines et des retards mentaux. La plupart des patients n'ont pas de déficience intellectuelle mais sont polyhandicapés. Les troubles sensoriels sont à l'origine d'un retard de développement.

Selon cette nouvelle classification, pour établir un diagnostic de syndrome de Fraser, il est nécessaire de retrouver 3 critères majeurs ou 2 critères majeurs et 2 critères mineurs ou 1 critère majeur et 3 critères mineurs.

Critères majeurs	Critères mineurs
Syndactylie	Anomalies anorectales
Cryptophtalmie	Oreilles dysplasiques
Anomalies de l'arbre urinaire	Anomalies de l'ossification du crâne
Anomalie de la différenciation sexuelle	Anomalies ombilicales
Atrésie laryngée ou trachéale	Malformation du nez
Histoire familiale de syndrome de Fraser	

Tableau 2 : Révision des critères diagnostiques par Van Haelst *et al.* 2007

Diagnostic prénatal

Le diagnostic anténatal de syndrome de Fraser est possible échographiquement à partir de 18 SA, mais dépend des malformations présentes. La présence de critères majeurs n'est pas aisément identifiable par échographie bidimensionnelle, d'autant plus en cas de grossesse peu avancée (Rousseau *et al.* 2002, Barisic *et al.* 2013). Le diagnostic de syndrome de Fraser est facilité quand on retrouve des signes d'atrésie laryngée ou de syndrome CHAOS (congenital high airways obstruction syndrome) : poumons hyperdenses associés ou non à une anasarque non immunologique. Il faut savoir également évoquer le diagnostic devant une agénésie rénale bilatérale avec oligoamnios.

PNDS « Syndrome de Fraser »

La cryptophtalmie est difficile à mettre en évidence en anténatal, toutefois l'absence de fente palpébrale associée à un défaut de différenciation de la chambre antérieure a été décrite (Vijayaraghavan *et al.* 2005), mais reste d'approche très difficile même en échographie de référence. Dans l'étude européenne de Barisic *et al.* de 2013, l'échographie fœtale permettait de détecter au moins un critère majeur dans 85 % des cas.

Tessier *et al.* en 2016 ont analysé le phénotype prénatal et postnatal de 38 cas de syndrome de Fraser (25 IMG, 8 décès *in utero* et 4 décès en période néonatale). Les syndactylies et les anomalies rénales étaient présentes chez 37/38 patients, la cryptophtalmie chez 36/38, les anomalies respiratoires chez 30/37 et les anomalies génitales chez 30/35. Des anomalies abdominales étaient retrouvées chez 31 patients (implantation basse de l'ombilic ou omphalocèle). Parmi les 26 cas avec données échographiques disponibles, 22 présentaient un oligoamnios, 9 une ascite, 20 des anomalies rénales, 1 une obstruction des voies respiratoires hautes, 4 des anomalies ophtalmologiques, 2 des anomalies des oreilles et 2 des syndactylies. L'association en anténatal d'un oligoamnios, d'une agénésie rénale et d'un CHAOS (Congenital High Airway Obstruction Syndrome) est évocatrice d'un syndrome de Fraser.

Diagnostic anténatal moléculaire si cas familial antérieur.

Un diagnostic précoce de syndrome de Fraser ou de sa récurrence est très important pour permettre aux parents de prendre une décision quant à l'issue de la grossesse. Dans la série de Barisic *et al.* en 2013, le diagnostic prénatal de syndrome de Fraser conduit à une interruption médicale de grossesse dans 82 % des cas.

Pronostic

Dans la cohorte européenne, publiée par Barisic *et al.* en 2013 (26 patients), on retrouve 38 % de naissances vivantes, 54 % de grossesses interrompues suite à la découverte anténatale de malformations graves et 8 % de décès néonataux.

Les causes de décès précoces sont majoritairement dues aux agénésies rénales bilatérales, aux détresses et insuffisances respiratoires sur pathologie laryngée ou trachéale, ou une combinaison des deux. Si ces anomalies ne sont pas présentes, l'espérance de vie est pratiquement normale.

On recense 4 patients adultes, porteurs d'un syndrome de Fraser, dans la littérature (3 femmes et un homme) (Bouaoud *et al.* 2020), dont une dame âgée de 96 ans à l'intelligence normale, socialement épanouie (mariage à 76 ans) (Impallomeni *et al.* 2006).

Etude moléculaire

A ce jour, 3 gènes ont été identifiés comme impliqués dans le syndrome de Fraser (*FRAS1*, *FREM2*, *GRIP1*) (McGregor *et al.* 2003, Vrontou *et al.* 2003, Vogel *et al.* 2012). Les gènes *FRAS1* (localisé en 4q21.21, OMIM 607830) et *FREM2* (localisé en 13q13.3, OMIM 608945) codent des protéines de la matrice extra-cellulaire (Extracellular matrix protein *FRAS1* et *FRAS1*-related extracellular matrix protein 2), essentielles à l'adhésion entre la membrane basale de l'épiderme et les tissus du derme sous-jacent pendant le développement embryonnaire (annexe 3). Le gène *GRIP1* (localisé en 12q14.3, OMIM 604597) code la Glutamate receptor-interacting protein 1 qui interagit avec le complexe *FRAS / FREM* (annexe 3).

La souris *FRAS*^{-/-} et le mutant *blebbed* sont des modèles animaux de la maladie. Ils présentent des décollements dermo-épidermiques *in utero* associés aux malformations décrites dans le syndrome de Fraser (Winter *et al.* 1988).

Dans une étude publiée par Van Haelst *et al.* en 2008 à partir de l'étude moléculaire de 48 patients atteints de syndrome de Fraser, issus de 18 familles apparentées et 15 non apparentées, des

PNDS « Syndrome de Fraser »

mutations dans les gènes *FRAS1* ou *FREM2* ont été identifiées dans 43 % des cas. Il n'a pas été mis en évidence de corrélation génotype-phénotype statistiquement significative.

Il s'agit le plus souvent de variations de séquence qui aboutissent à une perte de fonction de la protéine.

Lorsqu'un seul variant pathogène est identifié, il est recommandé d'éliminer la présence d'une délétion sur l'autre allèle par une analyse chromosomique sur Puce à ADN (Hoefele *et al.* 2013).

Il existe probablement d'autres gènes responsables du syndrome de Fraser non encore identifiés à ce jour.

L'étude moléculaire des gènes *FRAS1*, *FREM2* et *GRIP1* (panel NGS) est réalisée dans le laboratoire de Biologie Moléculaire de Clermont-Ferrand (Professeur Isabelle CREVEAUX) et dans le panel anomalies du développement du rein et des voies urinaires du laboratoire de Biologie Moléculaire de Necker (Professeur Corinne ANTIGNAC, Docteur Laurence HEIDET) si le patient présente une atteinte rénale. En cas d'absence de diagnostic moléculaire, une poursuite des investigations par séquençage d'exome peut être envisagée en élargissant l'analyse en particulier aux autres gènes de la cascade protéique (comme les gènes *FREM1*, *FREM3*...).

Conseil génétique

Barisic *et al.* ont constaté une consanguinité chez 27% des familles (Barisic *et al.* 2013). Ce taux est superposable à celui retrouvé par Slavotinek *et al.* en 2002 (24.8%). Le taux de récurrence de cette pathologie autosomique récessive est de 25 % dans la descendance d'un couple hétérozygote.

Un diagnostic moléculaire peut être proposé en anténatal, à partir d'une biopsie de trophoblaste ou d'une amniocentèse, dans le cadre de mutations familiales déjà identifiées dans les gènes *FRAS1*, *FREM2* ou *GRIP1*. Le rendu des résultats est possible sous un délai de 10 à 15 jours.

Le conseil génétique pour les apparentés d'un couple hétérozygote est rassurant car la fréquence des porteurs sains dans la population générale est très faible. Par conséquent le risque de récurrence d'un syndrome de Fraser si le couple est non apparenté est très faible.

En cas de consanguinité et d'antécédent familial de syndrome de Fraser, le couple doit être référé à un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) pour une échographie morphologique précoce à 18 SA.

Prise en charge

La survie globale d'un enfant atteint de syndrome de Fraser dépend principalement de la sévérité des anomalies présentées notamment des atteintes rénales et laryngées.

Certaines malformations doivent être opérées rapidement après la naissance comme l'atrésie des choanes, la sténose laryngée ou l'imperforation anale.

En cas de cryptophtalmie, il est possible de proposer une chirurgie de plastie oculopalpébrale et cornéenne (Saleh *et al.* 2009). Les chances de récupérer une acuité visuelle permettant une vie sociale satisfaisante sont meilleures en cas de cryptophtalmie partielle (Bergwerk *et al.* 2004). Les malformations des organes génitaux (cloison vaginale, cryptorchidie), les anomalies de l'uretère et de l'urètre et les syndactylies peuvent également être corrigées chirurgicalement. Les malformations des pavillons des oreilles peuvent faire l'objet de chirurgies esthétiques. Les problèmes alimentaires

PNDS « Syndrome de Fraser »

peuvent nécessiter la mise en place d'une gastrostomie. En cas d'insuffisance rénale une dialyse peut être nécessaire.

Devant le faible nombre de patients atteignant l'âge adulte, il est difficile de préconiser une surveillance basée sur les chiffres. Si on prend l'exemple de l'atteinte rénale, il est impossible de donner la proportion d'évolution vers l'insuffisance rénale.

Les déficiences multiples liées au syndrome de Fraser nécessitent une prise en charge précoce et multidisciplinaire avec notamment la mise en place d'aides visuelles et auditives et l'intervention d'une équipe rééducative pluridisciplinaire (kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste...).

Les patients doivent être pris en charge dans des réseaux de Centres de Référence et orientés vers des structures de rééducation et de soins adaptées à leurs difficultés.

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : Sites internet : PubMed
Période de recherche	Non limitée
Langues retenues	Anglais-Français
Mots clés utilisés	Syndrome de Fraser
Nombre d'études retenues	27

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Fanny Laffargue, Centre de référence constitutif « Anomalies du développement et Syndromes Malformatifs » de la région Sud-Est, sous la direction du Dr Christine Francannet.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Fanny LAFFARGUE, génétique médicale, Clermont-Ferrand (Filière AnDDI-Rares)
- Dr Christine FRANCANNET, génétique médicale, Clermont-Ferrand (Filière AnDDI-Rares)

Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr Isabelle BARTHELEMY, maxillo-facial, Clermont-Ferrand (MAFACE, Filière TETECOU)
- Pr Thierry MOM, ORL, Clermont-Ferrand (MALO, Filière TETECOU)
- Dr Adrien COUTU, ophtalmologie, Clermont-Ferrand (Filière SENSGENE)
- Dr Hélène LAURICHESSE, Centre de Diagnostic Prénatal, Clermont-Ferrand
- Dr Daniel TERRAL, endocrinologie pédiatrique, Clermont-Ferrand (Filière Firendo)
- Dr Corinne BORDERON, gastroentérologie pédiatrique, Clermont-Ferrand (Filière Fimatho)
- Dr Lucie BESSENAY, néphropédiatrie, Clermont-Ferrand (Filière ORKiD)
- Dr Cyrielle COTHENET, pédiatrie libérale, Riom
- Dr Marie SZYMANOWSKI, pédiatrie, Thiers
- Pr Isabelle CREVEAUX, génétique moléculaire, Clermont-Ferrand
- Dr Caroline JANEL, génétique moléculaire, Clermont-Ferrand
- Dr Marine SERVEAUX DANCER, génétique moléculaire, Clermont-Ferrand
- Mme Sarah LANGLAIS, génétique moléculaire, Clermont-Ferrand
- Dr Céline RICHARD, cytogénétique, Clermont-Ferrand
- Dr Isabelle PERTHUS, Registre de Malformations d'Auvergne, Clermont-Ferrand
- Dr Bénédicte PONTIER, médecine physique et de réadaptation, Clermont-Ferrand (Filière Filnemus)

Relecteurs

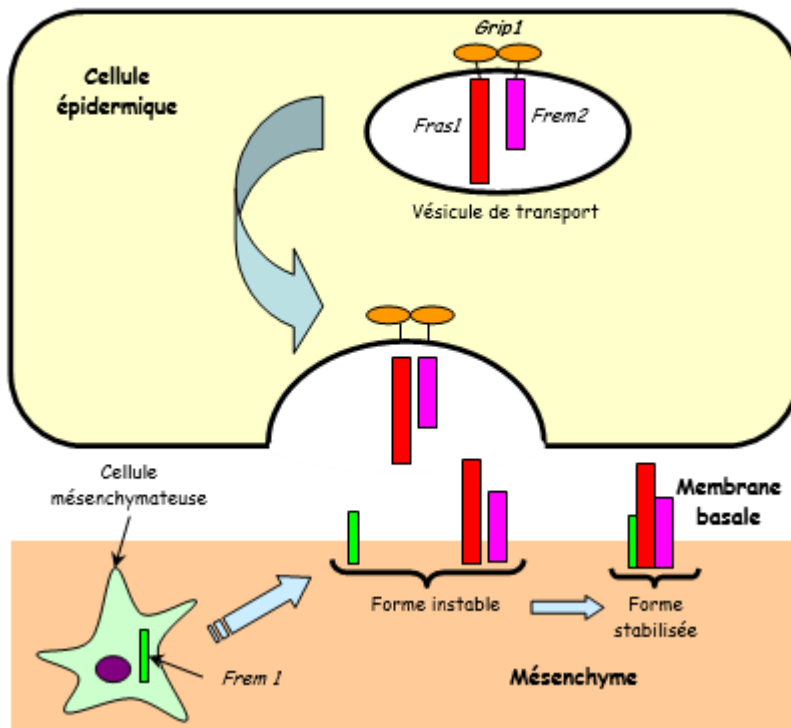
- Pr Laurence FAIVRE, génétique médicale, Dijon (Filière AnDDI-Rares)
- Pr Sylvie MANOUVRIER, génétique médicale, Lille (Filière AnDDI-Rares)
- Pr Sylvie ODENT, génétique médicale, Rennes (Filière AnDDI-Rares)
- Pr Nicole PHILIP, génétique médicale, Marseille (Filière AnDDI-Rares)
- Dr Isabelle AUDO, ophtalmologie, Paris (Filière SENSGENE)
- Pr Pierre MOURIQUAND, urologie pédiatrique, Lyon (Filière FIRENDO)
- Pr Juliane LEGER, Coordonnateur centre de référence des Maladies endocriniennes de la croissance et du développement, Paris (Filière Firendo)
- Pr Françoise DENOYELLE, ORL pédiatrique, Paris (Filière TETECOU)
- Dr Laurence HEIDET, génétique moléculaire, Paris
- Pr Bernard DEVAUCHELLE, Chirurgie maxillo-faciale, Amiens (MAFACE, Filière TETECOU)
- Dr Jebrane BOUAOUD, Chirurgie maxillo-faciale, Paris

Déclarations d'intérêt

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

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

Annexe 3. Protéines de la famille Fras/Frem



Fonctionnement coordonné des protéines de la famille *Fras/Frem* au sein de la membrane basale.
D'après Kiyozumi D *et al.*, 2006

Modèle de la stabilisation réciproque de *Fras1*, *Frem2* et *Frem1* par la formation d'un complexe au niveau de la membrane basale de l'épiderme. *Fras1* et *Frem2*, exprimées dans les cellules épidermiques, sont transportées vers la membrane par une voie dépendante de *Grip1* et libérées de la surface cellulaire par processus protéolytique. Le complexe *Fras1*-/*Frem2* est ancré dans la membrane basale à l'interface dermo-épidermique après sécrétion de *Frem1* par les cellules mésenchymateuses dermiques. La stabilisation réciproque des 3 protéines associées au syndrome de Fraser est liée à leur capacité de formation d'un complexe macromoléculaire qui garantit la stabilité de la liaison du derme à la membrane basale.

Références bibliographiques

- Barisic I, Odak L, Loane M. Fraser syndrome: epidemiological study in a European population. *Am J Med Genet A*. 2013; 161A(5):1012-8.
- Berg C, Geipel A, Germer U. Prenatal detection of Fraser syndrome without cryptophthalmos: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 18(1):76-80
- Bergwerk K, Schorr N, Rabinowitz YS. Visual function in an 11 year old with Fraser cryptophthalmos syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2004; 137:591- 3
- Bouaoud J, Olivetto M, Testelin S. Fraser syndrome: review of the literature illustrated by a historical adult case. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 22;S0901-5027(20)30007-2
- Boussion S, Lyonnet S, Van Der zwaag B. Fraser syndrome without cryptophthalmos: Two cases. *Eur J Med Genet*. 2020; 63(4):103839.
- Francannet C, Lefrançois P, Dechelotte P. Fraser syndrome with renal agenesis in two consanguineous Turkish families. *Am J Med Genet*. 1990; 36(4):477-9
- Fryns JP, van Schoubroeck D, Vandenberghe K. Diagnostic echographic findings in cryptophthalmos syndrome (Fraser syndrome). *Prenat Diagn*. 1997; 17(6):582-4
- Hassona Y, Kharoub H; oral healthcare in Fraser syndrome. *Spec Care Dentist*. 2017; 35(5): 263-6
- Hoefele J, Wilhelm C, Schiesser M. Expanding the mutation spectrum for Fraser syndrome: identification of a novel heterozygous deletion in FRAS1. *Gene*. 2013. 15;520(2):194-7.
- Impallomeni M, Subramanian D, Mahmood N. Fraser syndrome in a 96-year-old female. *Age Ageing*. 2006; 35(6):642-3
- Karas DE, Respler DS. Fraser syndrome: a case report and review of the otolaryngologic manifestations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1995; 31(1):85-90.
- Mathers JD, Breen TM, Smith JH. Delivery of anesthesia and complications for children with Fraser syndrome: a review of 125 anesthetics. *Paediatr Anaesth*. 2014; 24(12):1288-94
- McGregor L, Makela V, Darling SM. Fraser syndrome and mouse blebbed phenotype caused by mutations in FRAS1/Fras1 encoding a putative extracellular matrix protein. *Nat Genet*. 2003; 34(2):203-8
- Mortimer G, McEwan HP, Yates JR. Fraser syndrome presenting as monozygotic twins with bilateral renal agenesis. *J Med Genet*. 1985; 22(1):76-8
- Rousseau T, Laurent N, Thauvin-Robinet C. Prenatal diagnosis and intrafamilial clinical heterogeneity of Fraser syndrome. *Prenat Diagn*. 2002; 22(8):692-6
- Saleh GM, Hussain B, Verity DH. A surgical strategy for the correction of Fraser syndrome cryptophthalmos. *Ophthalmology*. 2009; 116(9):1707-1712
- Slavotinek AM, Tifft CJ. Fraser syndrome and cryptophthalmos: review of the diagnostic criteria and evidence for phenotypic modules in complex malformation syndromes. *J Med Genet*. 2002; 39(9):623-33
- Stevens CA, McClanahan C, Steck A, Pulmonary Hyperplasia in the Fraser Cryptophthalmos Syndrome. *Am J Med Genet*. 1994; 52(4):427-31
- Thomas IT, Frias JL, Felix V. Isolated and syndromic cryptophthalmos. *Am J Med Genet*. 1986; 25(1):85-98
- Tessier A, Sarreau M, Pelluard F. Fraser syndrome: features suggestive of prenatal diagnosis in a review of 38 cases. *Prenat Diagn*. 2016; 36(13):1270-1275
- Van Haelst MM, Scambler PJ; Fraser Syndrome Collaboration Group. Fraser syndrome: a clinical study of 59 cases and evaluation of diagnostic criteria. *Am J Med Genet A*. 2007; 143A(24):3194-203
- Van Haelst MM, Maiburg M, Baujat G. Molecular study of 33 families with Fraser syndrome new

PNDS « Syndrome de Fraser »

data and mutation review. Am J Med Genet A. 2008; 146A(17):2252-7

Vanlieferinghen P, Francannet C, Robert E. Renal agenesis and the Fraser syndrome: 4 observations. J Genet Hum. 1989; 37(4-5):373-7

Vijayaraghavan SB1, Suma N, Lata S. Prenatal sonographic appearance of cryptophthalmos in Fraser syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005; 25(6):629-30

Vogel MJ, van Zon P, Brueton L. Mutations in GRIP1 cause Fraser syndrome. J Med Genet. 2012; 49(5):303-6

Vrontou S, Petrou P, Meyer BI. Fras1 deficiency results in cryptophthalmos, renal agenesis and blebbed phenotype in mice. Nat Genet. 2003; 34(2):209-14

Winter RM. Malformation syndromes: a review of mouse/human homology. J Med Genet. 1988; 25:480-7